

**FRIEDRICH SCHILLER UNIVERSITÄT JENA**



---

seit 1558

**Funktionelle Analyse der Funktionsrestitution nach zerebraler  
Ischämie**

**Dissertation**

**zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)**

**vorgelegt dem Rat der Biologisch-Pharmazeutischen  
Fakultät der Friedrich-Schiller Universität Jena**

**Jena, im Januar 2008**

**vorgelegt von Dipl.- Biol. Marcel Knieling  
geboren am 02.07.1977 in Suhl**

## **Inhaltsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>26</b>
2.1 Tiere	26
2.2 Chirurgischer Eingriff	27
2.3 Applikation der Pharmaka	28
2.4 Experimentelles Protokoll	29
2.5 Motorisches Verhalten	30
2.5.1 Greiftest	30
2.5.1.1 Futterpellets	30
2.5.1.2 Greifbox	31
2.5.1.3 Videoaufnahmen	32
2.5.1.4 Vortraining	32
2.5.1.5 Training	32
2.5.1.6 Testen der Tiere	33
2.5.1.6.1 Präzision des Greifens	33
2.5.1.6.1.1 Greiferfolg (Quantitative Analyse)	33
2.5.1.6.1.2 Späte Phase der Greifbewegung	33
2.5.1.6.2 Analyse des Bewegungsmusters (Quantitative Analyse)	33
2.5.2 Zylindertest/Asymmetrietest	35
2.6 Bewegungs- und Erkundungsaktivität	36
2.6.1 Offenfeld-Test – <i>Open-Field-Test</i>	36
2.6.2 Trocken-Maze-Test	37
2.7 Histologie	37
2.7.1 Fixierung und Aufarbeitung des Gehirngewebes	37
2.7.2 Bestimmung der Läsionsvolumina	37
2.8 Statistik	38
<b>3. Resultate</b>	<b>39</b>
3.1 Histologie	39
3.2 Greiferfolg	41
3.3 Phasen der Greifbewegung	44

3.4	Postischämischer Greiferfolg in Abhängigkeit therapeutischer Maßnahmen	46
3.5	Greiferfolg in Abhängigkeit des Ausgangsniveaus	48
3.6	Greiferfolg in Abhängigkeit des postoperativen Greiferfolges	48
3.7	Greiferfolg und Infarktlokalisation	50
3.8	Funktionelle motorische Beeinträchtigung und Infarktlokalisation	53
3.9	Bewegungsmuster	56
3.10	Zylindertest	61
3.10.1	Verwendung der beeinträchtigten Vorderpfote	61
3.10.2	Erster Wandkontakt	61
3.10.3	Abgleiten der beeinträchtigten Vorderpfote bei Wandkontakt	61
3.11	Bewegungs- und Erkundungsaktivität	63
3.11.1	Offenfeld-Test	63
3.11.2	Trocken-Maze-Test	65
3.12	Anteil von funktioneller Erholung und funktioneller Kompensation an der Funktionsrestitution	67
4.	Diskussion	69
4.1	Photothrombose als Läsionsmodell	69
4.2	Messung der feinmotorischen Fähigkeiten	70
4.3	Haltung im Standardkäfig	72
4.4	Bewegungsbeübung mittels Enriched Environment	76
4.5	Pharmakologische Behandlung	79
4.5.1	Pharmakologische Behandlung ohne Bewegungsbeübung	80
4.5.2	Pharmakologische Behandlung mit Bewegungsbeübung	82
4.6	Nutzung von kompensatorischen Bewegungskomponenten und effektive Eingliederung wiederkehrender Funktionen	84
4.7	Reorganisation des ZNS nach zerebraler Ischämie	86
4.8	Plastizität bei funktioneller Erholung und/oder funktioneller Kompensation	89
4.9	Klinische Relevanz	92
5.	Zusammenfassung	94

**Anhang**

**Abkürzungsverzeichnis**

**Publikationsverzeichnis**

**Danksagung**

**Lebenslauf**

**Ehrenwörtliche Erklärung**

**Gutachter:**

- 1.: Prof. Otto W. Witte  
Hans Berger Klinik für Neurologie,  
Universitätsklinikum Jena, Erlanger Allee 101  
07749 Jena**
- 2.: Prof. Martin S. Fischer  
Institut für Spezielle Zoologie und Evolutionsbiologie  
mit Phyletischem Museum der Friedrich-Schiller  
Universität Jena, Erbertstrasse 1  
07743 Jena**
- 3.: Prof. Gerlinde S. Metz  
Canadian Centre for Behavioural Neuroscience  
Department of Neuroscience  
University of Lethbridge, Lethbridge, AB  
T1K 3M4 Canada**

**Datum der Promotion: 26.05.08**

**Meiner Familie und meinen Freunden gewidmet**

## 1. Einleitung

### **Schlaganfall führt zu chronischen funktionellen Verlusten**

Jährlich erleiden in Deutschland etwa 300 000 Menschen einen Schlaganfall. Dabei tritt eine Häufung ab dem 65. Lebensjahr auf, jedoch können auch deutlich jüngere Menschen betroffen sein. Schlaganfall ist neben Herz-Kreislaufkrankungen und Krebs die dritthäufigste Todesursache. Bei den überlebenden Patienten treten zumeist anhaltende Schäden von motorischen und kognitiven Funktionen auf, so dass die Mehrzahl der betroffenen Personen nach einem Schlaganfall arbeitsunfähig und dauerhaft auf fremde Hilfe angewiesen ist. Ein großes Problem in der Behandlung von Schlaganfall ist das Fehlen von standardisierten Therapiemöglichkeiten. Die Therapie von Schlaganfällen beschränkt sich, besonders bei älteren Patienten, meist auf rehabilitative Maßnahmen zur Wiedererlangung von Bewegungsfähigkeiten oder der Regulation autonomer Funktionen. Für pharmakologische Therapiemaßnahmen existiert oft nur ein enges Zeitfenster, während dem die Behandlung erfolgreich eingeleitet werden kann, so eine thrombolytische Therapie mit rtPA („*recombinat tissue plasminogen activator*“) kann nur in den ersten Stunden nach dem Auftreten der Ischämie eingesetzt werden.

Eine Arbeitsgruppe der WHO (Welt-Gesundheits-Organisation) definierte in den 70er Jahren den Schlaganfall als Krankheitsbild, bei dem sich die klinischen Zeichen einer fokalen (oder globalen) Störung zerebraler Funktionen rasch bemerkbar machen, mindestens 24 Stunden anhalten oder zum Tode führen und offensichtlich nicht auf andere als vaskuläre Ursachen zurückgeführt werden können (Aho et al., 1980). In 80% der Fälle wird der Schlaganfall durch eine Unterbrechung der Hirndurchblutung (Thrombose) ausgelöst. Bei Verschluss kleiner Arterien oder Arteriolen spricht man von zerebraler Mikroangiopathie, so genannte lakunäre Schlaganfälle. Größere Arterien werden meist durch lokale Thrombose verschlossen und führen zu Territorialinfarkten, welche zusammen mit Endstrom- oder Grenzzoneninfarkten als Makroangiopathien bezeichnet werden. Eine Hirnblutung, ein hämorrhagischer Schlaganfall, ist in 20% der Fälle für auftretende neurologische Ausfallerscheinungen verantwortlich.

Eine Unterbrechung der Blutzufuhr in einem bestimmten Bereich des Gehirns hat irreversible Schäden zur Folge. Verantwortlich für diese Schäden ist eine

Minderperfusion bestimmter Gehirnabschnitte, in Abhängigkeit der Lokalisation des Gefäßverschlusses. Unterhalb eines Blutflusses von 20 ml/minute/100 g Hirngewebe beginnt die Ischämie, dabei kommt es durch einen Zusammenbruch der elektrischen Funktionen der Neurone zum Funktionsausfall. Fällt die Blutversorgung unter 15 ml/minute/100 g Hirngewebe folgt ein progressives Versagen der energieabhängigen Ionenpumpen und führt zum Einsetzen der ischämischen Kaskade bis zum Zelltod (Dirnagl et al., 1999). Weitere Faktoren in der komplexen Pathophysiologie des Schlaganfalls sind Ödembildung und Entzündungsreaktionen (Dirnagl et al., 1999). Dabei ist das Ausmaß der Zellschädigung von verschiedenen Faktoren abhängig (Dirnagl et al., 1999).

Der durch die Ischämie bedingte Schaden ist primär vom Schweregrad der Ischämie abhängig, d.h. vom Restblutfluss, der im Wesentlichen vom Ausmaß der Kolateralisierung bestimmt wird. Durch fehlende Kolateralversorgung fällt der Blutfluss im Infarktkern sehr tief ab, bei schwerer Ischämie gehen alle Zellen rasch zugrunde. Es entwickelt sich ein Infarktkern, der von einer Penumbra umgeben ist. Die Penumbra ist gekennzeichnet als die Zone mit kritisch erniedrigtem Blutfluss, in welcher die Neurone ihre funktionelle Aktivität einstellen, den Stoffwechsel jedoch aufrechterhalten können. Es handelt sich hier um einen partiell reversiblen Zustand (Witte et al., 2000). Mehrere Stunden nach Infarktbeginn treten im wiederholten Maße Periinfarktdepolarisationen auf. Dies führt zu erhöhtem metabolischen Stress und kann insbesondere im penumbralen Gewebe irreversible Schäden hervorrufen. Damit wächst der Infarktkern auf Kosten der Penumbra (Dirnagl et al., 1999; Witte et al., 2000).

Doch nicht nur in den durch die Ischämie direkt betroffenen Arealen treten Funktionsausfälle auf. Es gibt Ferneffekte, welche dazu führen können, dass sowohl weiter entfernte funktionell verbundene ipsilaterale Areale sowie auch funktionell verwandte Areale im kontralateralen homotopen Kortex funktionelle Störungen aufzeigen. Dieses Phänomen ist als Diaschisis (Feeney und Baron, 1986) bekannt und beschreibt einen Funktionsausfall im gesamten Neuronenkreis, welcher durch die Ischämie beeinträchtigt wurde. Von Monakow (1914) entwickelte das Konzept der „Funktionsunterbrechung“, induziert durch eine fokale Läsion, welche auch entfernte funktionell verbundene Gehirnareale beeinflusst. Das Diaschisiskonzept wurde in den letzten Jahren mit modernen bildgebenden Verfahren bestätigt (Lagreze et al.,



1987; Dobkin et al., 1989). Heute wird es im Allgemeinen als Erklärung für die Auswirkung fokaler Läsionen auf entfernte Areale der ipsilateralen beschädigten Hirnhälfte, der kontralateralen Hemisphäre und des kontralateralen Zerebellums verwendet.

Ursprünglich wurde angenommen, dass vor allem die Infarktgröße für die Prognose hinsichtlich der Wiederherstellung der Alltagsfähigkeit der Patienten entscheidend ist. Jedoch scheinen auch sekundäre Effekte (Diaschisis) nicht unerheblich. Sie können den Blutfluss, den Glukosemetabolismus und die elektrische Erregbarkeit des Hirngewebes betreffen. Feeney und Baron (1986) vermuteten, dass eine längerfristige Ischämie zu strukturellen Veränderungen in der Diaschisiszone führen kann (Feeney und Baron, 1986). Neben der Infarktgröße, die lange die Zielgröße jedweder therapeutischen Intervention war, können auch solche Ferneffekte pharmakologisch moduliert (Feeney und Baron, 1986) und somit für die Funktionsrestitution (Erholung) nach einem Schlaganfall genutzt werden.

### **Zelluläre Mechanismen**

Durch einen stark verminderten Blutfluss wird ein akutes Sauerstoff- (Hypoxie), und Glukosedefizit der Neurone hervorgerufen, welches ein Versagen der energieabhängigen Prozesse bedingt. Dies führt zum Zusammenbrechen der transmembranalen Ionengradienten von Neuronen und Gliazellen durch anoxische und permanente Depolarisationen und Exzitotoxizität (Katsura et al., 1994). Primär kommt es zum Ausfall der ATP-gesteuerten  $[Na^+]/[K^+]$  Pumpen, gefolgt von einem massiven Anstieg der extrazellulären  $[K^+]$  Konzentration als Folge der Unterversorgung mit Sauerstoff und Glukose (Erecinska und Silver, 1994). Spannungsabhängige  $[Ca^{2+}]$ -Kanäle werden aktiviert, daraus resultiert ein Glutamatausstoß, der eine Verstärkung der exzitatorischen synaptischen Transmission bedingt (Cousin et al., 1997). Der auftretende Energiemangel verhindert die Wiederaufnahme der exzitatorischen Aminosäuren. NMDA-Rezeptoren, metabotrope Glutamatrezeptoren und spannungsabhängige Ionenkanäle werden aktiviert und resultieren in einem erhöhten Ioneneinstrom. Dem osmotischen Gradient folgend strömt auch Wasser in die Zelle ein. Dadurch schwellen die Zellen an und behindern ihrerseits die Perfusion des umliegenden Gewebes (Choi, 1992). Durch die Schwellung der Zellen wird auch die Zellmembran beschädigt und verursacht einen weiteren intrazellulären  $[Ca^{2+}]$  Einstrom (Sackin,

1995). Dies setzt zellschädigende Prozesse in Gang und aktiviert proteolytische Enzyme, die das Zytoskelett (Siman und Noszek, 1988; Furukawa et al., 1997) und Proteine der extrazellulären Matrix beschädigen (Chen und Strickland, 1997). Überdies werden freie Radikale generiert, welche Inflammations- und Apoptoseprozesse einleiten und zur Zerstörung von Mitochondrien und DNA beitragen (Gilgun-Sherki et al., 2002). Diese Zellschädigungen sind irreversibel und führen zur raschen Degeneration von neuronalen, glialen und endothelialen Zellen (van Lookeren Campagne und Gill, 1996).

Um den Infarktkern bildet sich eine Zone, welche ebenfalls durch einen verminderten Blutfluss charakterisiert ist, die „Penumbra“. In der Penumbra ist der Blutfluss um 40% herabgesetzt, was die Aufrechterhaltung des Strukturstoffwechsels, nicht aber des Funktionsstoffwechsels ermöglicht. Das Überleben der dort befindlichen Zellen ist somit temporär gesichert (Hossmann, 1994; Back, 1998). In der Penumbra finden repetitive Depolarisationen statt, denen die gleichen Mechanismen wie im Infarktkern zugrunde liegen (Nedergaard et al., 1986). Diese Depolarisationen werden als *cortical spreading depressions* (CSDs) bezeichnet und breiten sich wellenartig mit einer Geschwindigkeit von 3-5 mm/min in das dem Infarkt umgebende Gewebe aus (Nedergaard, 1996). Diese Wellen bewirken eine Abflachung des EEGs und eine Negativierung des kortikalen Gleichspannungspotentials um einige Millivolt. Diese Depolarisationen führen zu weit reichenden elektrophysiologischen, metabolischen und immunologischen Veränderungen (Hansen und Zeuthen, 1981; Kocher, 1990). Insbesondere in der Penumbra lösen die CSDs metabolischen Stress aus, der zum Zelltod führen kann. Dadurch vergrößert sich der Infarktkern, wobei Teile der Penumbra in diesen übergehen. Tatsächlich korreliert die finale Infarktgröße mit der Anzahl der auftretenden CSDs (Back et al., 1996). CSDs können überdies verzögerte Apoptose- und Inflammationsprozesse im Gehirngewebe auslösen, welches primär durch den Insult nicht betroffen war (Back et al., 2004).

Diese degenerativen Prozesse induzieren eine Anzahl von regenerativen Vorgängen, die dem funktionellen Verlust entgegen treten und zum Teil ausgleichen (Price und Friston, 1999).

## **Post-ischämische Plastizität im adulten Gehirn – Untersuchungsmethoden und Vergleichbarkeit zwischen Mensch und Tier**

Plastische Veränderungen werden im intakten (Kleim et al., 1998a; Kleim et al., 2002), aber auch im postischämischen Nervensystem beobachtet (Jones und Schallert, 1992). Die zerebrale Reorganisation zur Funktionsverbesserung nach einem Schlaganfall sollte auf plastische Veränderungen auf molekularer wie anatomischer Ebene zurückgehen. Hierbei sollten alle Möglichkeiten der neuronalen Reorganisation genutzt werden: die Rekrutierung anatomisch verschiedener funktionell homologer Nervenbahnen, z.B. nichtpyramidale kortikospinale Nervenbahnen, die Synaptogenese, das Auswachsen neuer dendritischer Verzweigungen sowie die Verstärkung existierender funktionell ruhender synaptischer Verbindungen, insbesondere in der Peripherie des Infarktkerns (Wall und Egger, 1971; Wall, 1980).

Es wurden mehrere Tiermodelle für die Untersuchung plastischer Veränderungen nach ischämischem Insult entwickelt (Hossmann, 1998; Traystman, 2003). Dadurch besteht die Möglichkeit, funktionelle Beeinträchtigungen und mögliche funktionelle Verbesserungen nach Ischämie zu studieren (Kozlowski et al., 1996; Frost et al., 2003; Reinecke et al., 2003; Biernaskie et al., 2005).

Mittels bildgebender Verfahren, wie funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT/MRI), Positronenemissionstomographie (PET) und transkranieller Magnetstimulation (TMS) eröffnete sich die Möglichkeit, akute und chronische Veränderungen des menschlichen Gehirns nach Schlaganfall und deren Zeitverlauf zu untersuchen (Calautti und Baron, 2003; Rossini et al., 2003; Cramer, 2004). Studien mittels MRI („magnetic resonance imaging“) eignen sich auch, um Parallelen zwischen Mensch und Tier aufzuzeigen und somit die Aussagefähigkeit von Tiermodellen zu prüfen (Dijkhuizen et al., 2001). Anatomische Veränderungen nach Schlaganfall lassen sich durch bildgebende Verfahren nachweisen, molekulare Veränderungen jedoch nicht. Sie sind eher funktionell messbar (Ziemann et al., 1996; Chen et al., 1998; Liepert et al., 2000b; Floyer-Lea et al., 2006), daher sind tierexperimentelle Studien das Mittel der Wahl.

### **Molekulare Plastizität**

Im Umfeld fokaler photothrombotisch induzierter kortikaler Läsionen an Ratten tritt eine lang anhaltende neuronale Übererregbarkeit auf, die auf einer veränderten

Bindungseigenschaft oder Expression von GABA( $\gamma$ -Aminobuttersäure)<sub>A</sub>-Rezeptoren beruhen könnte (Schiene et al., 1996). Intrazelluläre Ableitungen bestätigen die Reduktion der GABA vermittelten Inhibition in diesen Arealen (Neumann-Haefelin et al., 1998). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass nach einem photothrombotischen Infarkt die kortikale Erregbarkeit in beiden Gehirnhemisphären erhöht ist (Buchkremer-Ratzmann et al., 1996). Diese akut gesteigerte Erregbarkeit könnte vermittelt werden durch eine herabgesetzte GABA-erge Hemmung und/oder einer Steigerung glutamaterger Aktivität, wie sie frühzeitig nach kortikalen Läsionen in der kontralateralen Hemisphäre auftraten (Neumann-Haefelin et al., 1998; Redecker et al., 1998; Redecker et al., 2000; Redecker et al., 2002).

Die Zusammensetzung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor Untereinheiten trägt maßgeblich zu den funktionellen Eigenschaften des Rezeptors bei. Tatsächlich ist die Zusammensetzung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor Untereinheiten nach Photothrombose bilateral verändert (Qu et al., 1998), insbesondere bestimmte Untereinheiten ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 5$  und  $\gamma 2$ ) sind ipsilateral und kontralateral herabreguliert (Que et al., 1999). Diese Effekte starteten bereits 24 Stunden nach Läsionsinduktion, erreichten nach 7 Tagen ein Maximum und wurden noch nach 30 Tagen beobachtet. Im homotopen kontralateralen Kortex hingegen zeigte sich eine deutliche Aufregulation der Untereinheit  $\alpha 3$  (Que et al., 1999).

Die verminderte GABAerge Inhibition und die verstärkte neuronale Erregbarkeit können die neuronale Reorganisation begünstigen und zu einer Umstrukturierung läsionsangrenzender kortikaler Areale beitragen (Schiene et al., 1999). Die neuronale Erregbarkeit wird im Gehirn durch die Ausschüttung des exzitatorischen Transmitters Glutamat beeinflusst, welcher an ionotopen (AMPA-, NMDA-, Kainat-) oder metabotropen Rezeptoren bindet. Die Ligandenbindung der ionotopen Rezeptoren ist nach kortikalem Infarkt mittels Autoradiographie untersucht worden (Que et al., 1999). Dabei zeigte sich, dass die NMDA-Rezeptorbindung nach Läsion kontralateral zum Infarkt bereits 3 Tage nach Induktion nochmals deutlich gestiegen war. In der läsionierten Hemisphäre wurde eine Zunahme der Bindung hingegen erst nach 14 Tagen beobachtet. In beiden Hemisphären traten deutliche Unterschiede nach 30 Tagen auf. Auch in anderen Läsionsmodellen zeigte sich eine erhöhte Erregbarkeit in weiten Arealen der kontralateralen Hemisphäre 7 Tage nach Okklusion der mittleren Gehirnarterie (MCAO) (Reinecke et al., 1999). Sowohl ipsi- als auch kontralateral trägt eine erhöhte neuronale Erregbarkeit zu einer

Reorganisation funktionell verwandter Areale bei, welche durch nachfolgende Veränderungen der synaptischen Effizienz Lernprozesse bei einer Funktionsverbesserung begünstigen könnten (Friel und Nudo, 1998; Reinecke et al., 1999).

Die Modulation synaptischer Effizienz in Form von assoziativer Langzeitpotenzierung (LTP) spielt bei der kortikalen Reorganisation eine bedeutende Rolle (Allard et al., 1991; Buonomano und Merzenich, 1996; Wang et al., 1996). Funktionelle Experimente unterstreichen, dass inhibitorische Prozesse maßgeblich an LTP und Lernprozessen beteiligt sind. Die Hemmung GABAerger Inhibition durch Bicucullin, ein Antagonist des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors, fördert die Induktion von LTP im Kortex bei Ratten (Artola und Singer, 1987) und begünstigt die Funktionserholung nach kortikalen Läsionen (Hernandez und Schallert, 1988). Tatsächlich lässt sich LTP in läsionsangrenzenden Arealen leichter als in gesundem Gewebe induzieren (Hagemann et al., 1998). Es gibt deutliche Hinweise dafür, dass gerade diese läsionsangrenzenden Areale bei Ratten an der Funktionserholung beteiligt sind (Castro-Alamancos und Borrel, 1995). Zusätzlich zu molekularen Veränderungen konnten bei Tier und Mensch nach Ischämie auch anatomische Veränderungen beschrieben werden, die durch plastizitäre Vorgänge realisiert werden.

### **Anatomische Plastizität**

Anatomische Veränderungen nach zerebraler Ischämie konnten sowohl im Tierversuch (Jones und Schallert, 1992; Jones und Schallert, 1994; Jones et al., 1996; Napieralski et al., 1996; Carmichael und Chesselet, 2002; Johansson und Belichenko, 2002) als auch beim Menschen gezeigt werden (Rossini et al., 2003; Ward et al., 2003b; Ward et al., 2003a; Cramer, 2004). Es gibt Hinweise dafür, dass die Läsion umgrenzende Areale sowie funktionell verbundene weiter entfernte kortikale Areale (Dijkhuizen et al., 2003; Frost et al., 2003; Plautz et al., 2003; Cramer, 2004) sowie der homotope kontralaterale Kortex (Biernaskie et al., 2005) zu einer Verbesserung motorisch beeinträchtigter Funktionen beitragen. Immunhistochemische Studien bei Ratten liefern Hinweise für neue Verzweigungen überlebender Neurone im ipsilateralen Kortex und von Neuronen im kontraläsionellen Kortex nach zerebraler Ischämie (Jones und Schallert, 1992; Stroemer et al., 1995; Jones et al., 1996; Kawamata et al., 1997). Nach unilateralen Läsionen im Vorderpfotenareal adulter Ratten konnte eine Steigerung der dendritischen

Verzweigungen pyramidalen Neurone der Schicht V auf der kontralateralen Seite zur Läsion gezeigt werden (Jones und Schallert, 1992). Diese morphologischen Effekte erreichen ein Maximum 18 Tage nach Läsionsinduktion und sind aktivitätsabhängig. Sie basieren offenbar auf einer stärkeren Benutzung der gesunden Pfote. Entsprechend wurde ein dendritisches Wachstum im kontralateralen Kortex nach Bewegungseinschränkung der gesunden Extremität verhindert und verschärfte die sensorimotorische Beeinträchtigung (Jones und Schallert, 1994). Jedoch trägt eine zu früh erzwungene Benutzung der beeinträchtigten Extremität bei Ratten zu einer Vergrößerung des Infarktes bei und verhindert darüber hinaus eine Funktionsverbesserung (Schallert et al., 1997).

Plastische Veränderungen nach einem Schlaganfall haben meist Veränderungen in der neuronalen Aktivität zur Folge. Ausgehend von der homotopen Region wurde nach thermisch induzierten kortikalen Infarkten ein Axonenwachstum von kortikostriatalen Neuronen beschrieben (Carmichael und Chesselet, 2002), welche mit bestimmten Entladungsmustern der elektrischen Aktivität in Verbindung gebracht werden. So zeigten Registrierungen der Spontanaktivität des Kortex im Perinfarktgebiet und in der kontralateralen Hemisphäre eine transient hoch synchronisierte neuronale Aktivität innerhalb von 1 bis 3 Tagen nach der Läsionsinduktion. Eine Blockade dieser periläsionellen „slow wave“-Aktivität verhinderte die kontralaterale Entwicklung ähnlicher Entladungen und es erfolgte kein Axonenwachstum ohne synchronisierte neuronale Aktivität (Carmichael und Chesselet, 2002). Diese Ergebnisse zeigen, dass post-läsionelle molekulare Veränderungen anatomische Plastizität initiiert, sich beide Prozesse gegenseitig stark beeinflussen, aber auch durch exogene Reize moduliert werden können.

Plastische Veränderungen werden nicht allein durch den Infarkt hervorgerufen, auch Reize aus der Umwelt scheinen direkten Einfluss auf die neuronale Plastizität nach Schlaganfall zu nehmen. Nach MCAO bei Ratten, welche postoperativ in einer komplexen reizintensiven Umgebung (Enriched Environment) gehalten wurden, waren in den kortikalen Schichten II und III des kontralateralen Kortex eine höhere Anzahl dendritischer Spines an pyramidalen Neuronen aufzufinden (Johansson und Belichenko, 2002). Diese Neuronen haben ausgedehnte intrakortikale Verbindungen und es wird vermutet, dass sie eine primäre Rolle in den Prozessen kortikaler Plastizität spielen (Hess et al., 1996). Die Aufgabe des kontraläsionellen homotopen Kortex bei der Verbesserung auftretender Beeinträchtigungen ist jedoch noch unklar.

Dijkhuizen et al. (2001) weisen darauf hin, dass Antworten in der kontraläsionellen Hemisphäre nach einem Schlaganfall assoziiert sind mit einer Demaskierung sowie einer Potenzierung bestehender neuronaler Schaltkreise. In einer Studie mittels MRI zur Reorganisation im Gehirn nach MCAO bei Ratten konnten Dijkhuizen et al. (2001) zeigen, dass eine Stimulation der betroffenen Vorderpfote zu einer Erhöhung des lokalen Blutflusses in verschiedenen Arealen der kontralateralen, nicht läsierten Hemisphäre führt. Dieser Effekt trat 3 Tage nach Läsionsinduktion auf und war nach 14 Tagen milder ausgeprägt. Bei Ratten erreichte eine kontraläsionelle Aktivierung ein relativ frühes Maximum nach dem Schlaganfall, während sensorimotorische Funktionen noch stark beeinträchtigt waren und wenigstens 14 Tage andauerten (Dijkhuizen et al., 2001). Veränderungen des Blutflusses in funktionell zur Läsion verwandten Regionen sind auch beim Menschen (Ward et al., 2003b; Ward et al., 2003a) mittels bildgebender Verfahren nachweisbar. Die Rolle der gesteigerten kontraläsionellen Aktivierung für eine funktionelle Erholung ist noch immer nicht geklärt. Möglicherweise ist Sie direkt beteiligt an der Wiederherstellung von Funktionen der ipsilateralen Extremität durch Potenzierung nicht kreuzender kortikospinaler Bahnen. Shanina et al. (2006) zeigten jedoch, dass nach einer ersten Läsion im sensorimotorischen Kortex die zunächst verbesserten funktionellen Defizite der primär geschädigten Extremität nach einer zweiten Läsion im homotopen kontralateralen Kortex nicht erneut restituierten (Shanina et al., 2006). Dies spricht gegen die Vorstellung, dass der kontralaterale homotope Kortex eine direkte Rolle bei der Funktionswiederherstellung spielt. Ferner könnte die kontraläsionelle Hemisphäre eine indirekte, adaptierende Rolle bei der Unterstützung ipsiläsioneller Funktionswiederherstellung innehaben (Dijkhuizen et al., 2001). Eine unmittelbare Rolle bei der Funktionsrestitution scheinen funktionell verwandte ipsilaterale Areale zu übernehmen.

Post-ischämische Veränderungen führen auch zu Reorganisation in weiter entfernten Hirnarealen (Frost et al., 2003). Frost et al. (2003) haben bei Totenkopffäffchen die funktionellen Folgen eines Infarktes in der Handrepräsentation auf eine entfernte motorische ipsilaterale Region untersucht. Die Nutzung der Hand wurde durch einen Greiftest bis zu 3 Monate nach dem Infarkt kontrolliert und zeigte in diesem Zeitraum Fortschritte in der Bewegung der kontralateralen Hand. Mittels intrakortikaler Mikrostimulation wurde nach 12 Wochen die Größe der Handrepräsentation gemessen und eine deutliche Ausweitung in ein prämotorisches Areal beobachtet,

proportional zum Ausmaß der Schädigung. Entfernte kortikale Areale, die mit den betroffenen Gebieten anatomisch verbunden sind, scheinen somit die postläsionelle Verbesserung zu unterstützen (Frost et al., 2003).

Veränderungen, welche im Tiermodell nach Schlaganfall gezeigt wurden und offenbar an einer funktionellen Verbesserung teilhaben, versucht man beim Menschen mittels bildgebender Verfahren zu untersuchen.

### **Anatomische Plastizität bei Menschen**

Wie oben erwähnt, können die Mechanismen der Funktionsverbesserung beim Menschen mit Hilfe nicht-invasiver Techniken (fMRT/MRI, PET, TMS) untersucht werden. Dies bietet die Möglichkeit festzustellen, in welcher Gehirnregion eine Zunahme der Durchblutung während der Durchführung von Bewegungen vorherrscht. Offenbar werden für die Verbesserung funktioneller motorischer Beeinträchtigungen große Netzwerke des motorischen Systems aktiv (Rouiller und Olivier, 2004). In verschiedensten Teilen des motorischen Systems, wie kontralateral zur Läsion, d.h. ipsilateral zur beeinträchtigten Extremität, im prämotorischen und präzentralen Kortex, in der supplementär motorischen Area (SMA), im Sulcus cinguli, im Striatum, in den Basalganglien, im Thalamus, Temporallappen und im Zerebellum konnten so läsions-induzierte Aktivierungen nachgewiesen werden (Ward et al., 2003a). Die Differenzen in den Daten aus der funktionellen Bildgebung, welche Patienten mit gesunden Probanden vergleichen, sind sowohl der neuronalen wie auch kognitiven Reorganisation zuzuschreiben (Price und Friston, 1999). Dabei weisen die Patienten einen unterschiedlichen Grad an individueller Erholung auf (Price und Friston, 1999). Entsprechend zeigen ihre Gehirne eine reorganisierte funktionelle Struktur, die wiederum individuell charakterisiert ist durch Lage und Anatomie der Läsion und das Alter des Patienten (Seitz et al., 2004; Ward, 2005). Aufgrund dieser individuellen Unterschiede sollten Patienten mit geringen und hoher Funktionsverbesserung/-erholung hinsichtlich ihrer Therapierbarkeit und zu erwartenden Verbesserungen getrennt betrachtet werden.

Die ausgedehnte kortikale Aktivierung nach einem Schlaganfall ist schwierig zu interpretieren. Sie könnte die Formierung neuer Verbindungen, die Rekrutierung akzessorischer Muskeln oder ein gesteigertes mentales Bestreben repräsentieren oder auch die Initiierung einer Bewegung bzw. die Signalfortleitung über eine „reduzierte“ efferente Nervenbahn (Calautti und Baron, 2003). Ward et al. (2003)



konnten zeigen, dass Patienten, welche sich nur wenig „erholen“, während der Durchführung einer einfachen motorischen Aufgabe mehr Gehirnregionen bilateral rekrutieren. Des Weiteren zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Ergebnis der Bewegung und der aufgabenverwandten Gehirnaktivierung (Ward et al., 2003a). Bei Schlaganfallpatienten wird eine tatsächliche Verbesserung motorischer Defizite einer verstärkten Plastizität in der ischämischen Hemisphäre zugeschrieben (Rossini et al., 2003; Cramer, 2004). Diese steht in Zusammenhang mit dem Grad der postläsionellen Beeinträchtigung. Patienten mit geringer Funktionserholung zeigen sowohl stärkere bilaterale als auch ausgedehntere funktionsabhängige Aktivierungen primärer und sekundärer motorischer Areale (Rossini et al., 2003).

Für die motorische Aktivität ist die sensorische Rückkopplung wichtig (Seitz et al., 1995; Pantano et al., 1996). Patienten, welche eine geringfügige oder gar keine Verbesserung der motorischen Kontrolle ihrer Hand nach einem Schlaganfall erreichen, zeigen einen stark reduzierten Metabolismus in der sensorisch thalamischen Schaltstelle (Fries et al., 1993; Binkofski et al., 1996). Dies zeigt, dass eine angemessene sensorische Rückkopplung essentiell für die Verbesserung motorischer Beeinträchtigungen zu sein scheint. Im motorischen System gibt es eine komplexe Verschaltung der zum Netzwerk gehörigen Systemanteile. Für die ideale Ausführung einer Bewegung sind daher eine optimale Bewegungsplanung wie auch eine ständige sensorische Rückkopplung wichtig. Ein ischämisch bedingter Verlust afferenter und efferenter Verbindungen zwischen Anteilen des motorischen Systems trägt zusätzlich zur Funktionsbeeinträchtigung bei. Bei Patienten mit guter Erholung entspricht das zerebrale Aktivierungsmuster bei Bewegungen weitgehend dem von Kontrollpersonen (Krakauer, 2004). Eine starke Aktivierung des kotralesionellen Kortex steht offenbar mit einer dürftigen Verbesserung motorischer Defizite in Verbindung (Calautti et al., 2001). Auch Dijkhuizen et al. (2001) zeigten bei Ratten, dass eine Funktionsverbesserung in Zusammenhang mit einer graduellen Restauration neuronaler Netzwerke und der Rekrutierung läsionsumliegender Neurone steht (Dijkhuizen et al., 2001). Dies unterstützt eine weitere Studie beim Menschen, in der gezeigt wurde, dass eine Rückverlagerung der Aktivierung in die beschädigte Hemisphäre eine nicht-lineare Beziehung zu verbesserter funktioneller Erholung aufweist (Small et al., 2002). Als generelle Regel gilt: Verstärkte kortikale Reorganisation außerhalb des primären sensorimotorischen Kortex verstärkt die

interhemisphärische Asymmetry und ist mit einer geringen Verbesserung auftretender Defizite verbunden (Rossini et al., 1998; Rossini et al., 2001). Die beste Erholung/Verbesserung war assoziiert mit der Rückkehr der Aktivität in den läsionsumgebenden Arealen. Dagegen repräsentieren anhaltende Aktivierungen der nicht beeinträchtigten Hemisphäre maladaptive, nicht effektive Plastizität (Heiss et al., 1999). Plastische Veränderungen, gezeigt durch PET, TMS und fMRT/fMRI, weisen z.B. nach einem Schlaganfall nicht nur darauf hin, dass es Aktivitätsverschiebungen gibt (Calautti und Baron, 2003), sondern auch, dass aufgrund therapeutischer Interventionen selbst in einem chronischen Beeinträchtigungszustand Plastizität beeinflusst werden kann (Taub et al., 1993; Liepert et al., 1998; Kopp et al., 1999; Liepert et al., 2000a; Levy et al., 2001), beispielsweise die kortikale Erregbarkeit durch Modulation der intrakortikalen GABAergen Inhibition (Jacobs und Donoghue, 1991). Plastizität im läsionierten adulten wie auch im normalen Gehirn ist somit manipulierbar (Karni et al., 1995; Nelles et al., 2001; Carey et al., 2002; Johansen-Berg et al., 2002a). Individuelle Unterschiede der Patienten äußern sich auch in variierenden Aktivierungs- und Überaktivierungsmustern über die Zeit (Pineiro et al., 2001). Auch individuelle anatomische Unterschiede scheinen die Funktionsrestitution zu beeinflussen.

Es konnte gezeigt werden, dass es einen hohen Ähnlichkeitsgrad zwischen den kortikospinalen Projektionen der Handareale von M1 (primärer motorischer Kortex), SMA (supplementär motorische Area) und CMA (cingulär motorische Area) gibt (Dum und Strick, 1996; Rouiller et al., 1996). Möglicherweise könnte eine Beschädigung eines dieser Systeme durch eines der anderen kompensiert werden (Ward et al., 2003a) und die Rekrutierung anderer Areale zur Funktionsverbesserung bei Patienten erklären (Ward et al., 2003a). Nun zeigt sich, dass bei Patienten mit geringer Erholung eine zusätzliche Aktivierung paralleler Leitungsbahnen auftritt (Ward et al., 2003a). Tatsächlich ist die Projektion von M1 zum Motoneuron und zum Rückenmark anzahlmäßig viel höher und übt einen größeren exitatorischen Effekt aus als Projektionen von SMA (Maier et al., 2002). Somit ist in Patienten mit guter Erholung, der kortiko-neuronale Input von M1 bewahrt, anders als bei Patienten mit geringer Erholung, bei denen eine gesteigerte Aktivität anderer motorischer Areale auffällt (Ward et al., 2003a). Allein wegen der Natur der parallelen Leitungswege von SMA und CMA scheint eine funktionelle Erholung nicht komplett möglich zu sein (Maier et al., 2002). Die Beziehung zwischen bewahrten TMS-induzierten

motorischen Potentialen in der Hand und einer Erholung der Handfunktion nach Schlaganfall unterstreichen die Wichtigkeit von M1 kortiko-neuronaler Projektionen für eine vollständige Erholung (Heald et al., 1993; Cruz Martinez et al., 1999; Pennisi et al., 1999). Weitere Studien unterstützen die Hinweise für eine bilateral verteilte Aktivierung des motorischen Kortex bei Patienten mit schweren Beeinträchtigungen (Johansen-Berg et al., 2002b) gegenüber einer besseren Erholung bei den Patienten, bei denen die aufgabenspezifischen Aktivierungsmuster den Aktivierungsmustern von Kontrollpersonen ähneln (Feydy et al., 2002). Stärkste Reorganisation nach einem fokalen Infarkt im motorischen System findet bei den Patienten statt, welche stärkste Reorganisation benötigen (Ward et al., 2003b). Nach Ward et al. (2003) ist das Potential für (funktionelle) Erholung limitiert, nicht zuletzt durch den Grad der Beschädigung der kontralateralen M1 kortiko-motoneuronalen Projektion zum Rückenmark (Ward et al., 2003a). Dennoch kann eine funktionelle Verbesserung stattfinden, welche vor allem im Akut-Zustand dann eher die Steigerung synaptischer Effizienz als durch anatomische Veränderungen reflektiert sein sollte.

### **Zerebrale Plastizität, Reorganisationsmechanismen zur funktionellen Verbesserung**

Donald Hebb (1949, „*The organization of Behaviour*“) beschrieb als Erster die Bedeutung synchroner Erregungsabläufe für die Entwicklung und Stabilisierung der synaptischen Verschaltung zwischen Neuronen. Er vermutete einen besonders effektiven Weg der Verstärkung synaptischer Verschaltung, wenn prä- und postsynaptische Zellen gleichzeitig erregt sind. „Wenn Zelle A Zelle B erregt und häufig an deren Erregungsbildung beteiligt ist, könnten Wachstumsprozesse oder metabolische Vorgänge in einer oder in beiden Zellen ausgelöst werden, die dazu führen, daß dann Zelle A viel leichter Zelle B erregen kann“ (Hebb 1949). Man spricht heute noch von der „Hebbschen Synapse“, wenn Plastizität aufgrund prä/postsynaptischer Koinzidenzvorgänge beschrieben wird.

Auf dieses Prinzip müsste Plastizität im gesunden Gehirn wie auch die funktionelle Erholung und funktionelle Kompensation nach einer Schädigung zurückzuführen sein. Es konnte gezeigt werden, dass bei Ratten unter physiologischen Bedingungen das Erlernen und die wiederholte Durchführung einer feinmotorischen Greifaufgabe die Repräsentation motorischer Felder veränderte (Kleim et al., 1998a). Auch bei

permanenten motorischen Beeinträchtigungen scheint eine häufige Wiederholung bestimmter Bewegungen durch das „Anschalten“ plastischer Vorgänge eine Verbesserung zu fördern (Fasoli et al., 2003; Fasoli et al., 2004b).

Plastische Veränderungen, die zu einer motorischen Erholung beitragen, könnten sein: die Demaskierung von schlafenden Verbindungen, die Freisetzung und Rekrutierung von alternierenden parallelen Bahnen, um verlorengegangene Funktionen zu übernehmen sowie das Neuauswachsen axonaler Verbindungen von überlebenden Neuronen mit der Formierung neuer Synapsen (Gladstone und Black, 2000). Viele tierexperimentelle Studien wurden an jungen adulten Tieren durchgeführt. Das wirft die Frage auf, ob diese Mechanismen bei älteren Individuen ebenso gelten oder ob altersabhängige Veränderungen einen zusätzlichen Einfluss auf Erholung und Kompensation haben. Diese Fragen sind von hohem medizinischen Interesse, da der Schlaganfall ab dem 65. Lebensjahr gehäuft auftritt.

### **Kompensierende Mechanismen im alternden motorischen System**

Motorische Funktionen sind multifaktoriell bedingt im steigendem Alter rückläufig (Jebsen et al., 1969; Potvin et al., 1980; Hackel et al., 1992; Kolb et al., 1998). Es finden Änderungen in der Architektur der Skelettmuskeln (Lexell, 1995; Dutta et al., 1997; Lexell, 1997), des Leitvermögens peripherer und zentraler Nerven (Dorfman und Bosley, 1979), der Propriozeption (Kaplan et al., 1985) sowie der neuromuskulären Kopplung (Lexell, 1997; Delbono, 2003) statt. Bei Ratten mit einem hohen Lebensalter konnte gezeigt werden, dass der Glutamatspiegel und die Funktionalität der kortikalen NMDA-Rezeptoren (Fiore und Rampello, 1989; Erdo und Wolff, 1990; Gonzales et al., 1991; Wardas et al., 1997; Ossowska et al., 2001) sowie die Funktionalität des GABAergen Systems (Komiskey et al., 1988; Turgeon und Albin, 1994; Ruano et al., 1996; Ruano et al., 2000; Him et al., 2001; Vela et al., 2003) Veränderungen aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass motorische Fähigkeiten auch durch Veränderungen der Transmittersysteme verändert werden können (Floyer-Lea et al., 2006). Dabei wurde angenommen, dass kortikale und striatale Neurone verloren gehen, doch gibt es widersprechende Befunde (Winblad et al., 1985; Sawle et al., 1990; Haug und Eggers, 1991). Andererseits gibt es Hinweise für eine verlorene Integrität der weißen Substanz mit steigendem Alter, welche die kortiko-kortikale und kortikospinale Konnektivität beeinflusst (Sawle et al., 1990). Veränderungen dieser Art haben ausgedehnte Effekte, die sowohl einfache

motorische Aufgaben betreffen, wie das wiederholte „Finger-Tapping“ (Shimoyama et al., 1990), aber auch anspruchsvollere, zeitlich festgelegte Aufgaben wie auch visuell gesteuerte Handbewegungen (Houx und Jolles, 1993; Kauranen und Vanharanta, 1996; Smith et al., 1999) oder die somatosensorische und visuelle Kontrolle von Geschicklichkeit und Fingerfertigkeit (Cole, 1991; Cole et al., 1999). Die Rückläufigkeit motorischer Funktionen im steigenden Alter steht gegenüber einem Zugewinn an Erfahrung. Dies scheint einen kennzeichnenden Effekt auf die Morphologie des zentralnervösen Systems zu haben und kompensatorischer Natur zu sein (Kolb et al., 1998).

Dennoch gelang es mittels bildgebender Verfahren bisher nicht, klare Unterschiede zwischen jungen und alten Menschen zu charakterisieren (D'Esposito et al., 1999; Hesselmann et al., 2001; Hutchinson et al., 2002; Mattay et al., 2002; Heuninckx et al., 2005; Tekes et al., 2005; Wu und Hallett, 2005; Ward, 2006). Dagegen steht, dass es ältere Menschen gibt, welche fähig sind, eine motorische Aufgabe so zu meistern wie junge Menschen, und andere, die eine beeinträchtigte Performanz aufzeigen (Heuninckx et al., 2005). Im allgemeinen jedoch scheinen ältere Menschen bei motorischen Aufgaben mit einer Überaktivierung in bestimmten Gehirnregionen, bilateral in primären Kortexen, im SMA, in prämotorischen und parietalen Kortexen und im Zerebellum, zu reagieren (Ward, 2006). Der wichtigste Hinweis hierzu lag unter den älteren Menschen in einer negativen Korrelation zwischen der Intensität der aufgabenverwandten Aktivität und der Reaktionszeit bilateral in primären Kortexen, im SMA, in prämotorischen und parietalen Kortexen und im Zerebellum (Ward, 2006). Somit scheint eine Überaktivierung nur bei solchen Personen vorzukommen, welche trotz ihres Alters noch immer ein hohes Performanz-Niveau aufzeigen (Ward, 2006). Die Ergebnisse machen deutlich, dass die Fähigkeit, andere Gehirnregionen zu rekrutieren, um eine motorische Aufgabe zu meistern, Kompensation im alternden motorischen System widerspiegelt und dass andererseits fehlende Rekrutierung anderer motorischer Areale der Unfähigkeit eines älteren Individuums zugrunde liegt, ein bestimmtes Performanz-Niveau zu zeigen (Ward, 2006). Reorganisierende Kompensationsmechanismen im alternden Nervensystem scheinen unausweichlich zu sein, sind jedoch von einer postischämischen Reorganisation streng zu unterscheiden, da hier eine Aufrechterhaltung bestimmter Funktionen und keine Restitution verlorener Funktionen stattfindet.

Das Muster der Reorganisation bei Schlaganfallpatienten mit subkortikalen Läsionen, verbunden mit stark beschädigten kortikospinalen Ausgangsleitungsbahnen und somit größeren kognitiven und motorischen Defiziten ist der Verlagerung eines fokussierten und lateralisierten Netzwerkes junger Menschen vergleichbar, zu einem diffusen und bilateralen Netzwerk bei älteren Menschen (Ward, 2006). Allerdings sind diese Veränderungen aufgrund der Pathogenese und Folgeerscheinungen des Schlaganfalls nicht kongruent. Die Veränderungen kognitiver und motorischer Funktionen bei älteren Menschen haben nach heutigem Wissen eine andere anatomische Aetologie (Ward, 2006). Da Schlaganfälle bei Menschen ab dem 65. Lebensjahr häufiger vorkommen, sollten Veränderungen im alternden motorischen System bei der Entwicklung von Rehabilitationsmaßnahmen mit berücksichtigt werden. Überdies ist zu erwarten, dass auch Erholungs- und Kompensationsprozesse funktioneller Defizite altersabhängig verlaufen.

### **Erholung und Kompensation nach Schlaganfall**

Schädigungen im motorischen System haben Paresen zur Folge, dem folgt oft eine partielle Verbesserung, wobei Kompensationsmechanismen beteiligt sind. Bisher ist offen, ob diese Kompensationsmechanismen in gleicher Weise für phylogenetisch ältere und jüngere Bewegungsformen wirken. Für geschicktes Laufen und Greifen konnte gezeigt werden, dass sich beeinträchtigte proximale Funktionen verglichen mit distalen relativ rasch verbessern (Knieling et al., 2007). Die Verbesserung motorischer Funktionen nach Beeinträchtigung kann verschiedene Charakteristika aufweisen, so eine vollständige Besserung auftretender Defizite oder eine Kombination aus teilweiser Besserung und funktionellen Ausgleichsmechanismen.

Spontane Erholung erfolgt durch die Fähigkeit, auf den Verlust von afferenten und efferenten Verbindungen innerhalb der ersten Tage oder Wochen nach der Verletzung partiell oder vollständig zu adaptieren. „Komplette funktionelle Erholung“ ist charakterisiert durch eine partielle oder vollständige Funktionsverlagerung in benachbarte Gehirnregionen, Verlagerung der Ansteuerung auf benachbarte, bisher ausschließlich in andere Bewegungen eingebundene motorische Areale oder Ersatz von Bewegungen durch einfachere, subkortikal oder über andere kortikale motorische Areale angesteuerte Bewegungen (anatomische Kompensation bei funktioneller Erholung; siehe unten). Gelingt eine Funktionsverlagerung in andere

funktionell verwandte Areale nicht, wird eine funktionelle Verbesserung immer durch kompensatorische Mechanismen charakterisiert sein.

Kompensation wie auch Erholung sind dynamische Prozesse. Erholung äußert sich in der Restitution verlorengegangener Funktionen, so dass die verwendeten Bewegungskomponenten wieder denen einer gesunden Personen entsprechen (Ward, 2006). Kompensation liefert die Möglichkeit im Falle motorischer Beeinträchtigungen, eine Bewegungsaufgabe durch den Einsatz einer veränderten Bewegungsstrategie, durch die Rekrutierung anderer Bewegungskomponenten in den Bewegungsablauf, und damit verbunden die Entwicklung neuer Trajektorien erfolgreich durchzuführen (Nudo, 1999; Whishaw, 2000). Ist die Restitution motorischer Funktionen tatsächliche Erholung? Oder handelt es sich hier um funktionelle Erholung aufgrund kompensatorischer Prozesse, welche auf anatomischer und molekularer Ebene zur Funktionswiederherstellung beitragen? Whishaw (2000) definierte „komplette“ Erholung durch die Erneuerung verloren gegangener Neurone und neuronaler Schaltkreise. Das ist partiell möglich in Abhängigkeit der Anzahl beschädigter Neurone/Axone, welche durch erneutes axonales Auswachsen ihre ursprünglichen Zielgebiete re-innervieren und die ursprünglichen neuronalen Schaltkreise wiederherstellen (Whishaw, 2000). Dieses Konzept sagt, dass wirkliche Erholung nur durch das erneute Auswachsen beschädigter Axone, das sogenannte Pruning (Aufasten, re-innervieren der ursprünglichen Zielgebiete und die Wiederherstellung neuronaler Schaltkreise) bewirkt werden kann (Hassid, 1995; Whishaw, 2000). Damit meint „Erholung“ funktionelle und anatomische Restitution. Ist anatomische Restitution nicht möglich, können Funktionen nur wiederkehren, wenn sie von anderen Neuronen übernommen werden (Funktionsverlagerung: funktionelle Restitution bei anatomischer oder molekularer Kompensation).

Somit würde eine Funktionsverlagerung in funktionell verwandte motorische Areale, sei es ipsilateral oder kontralateral, der Läsion in kompensatorische Mechanismen einbinden und eine teilweise oder komplette Restitution beeinträchtigter Funktionen ermöglichen. Jegliche funktionelle Verbesserung, sollte sie auf Erholung oder auf Kompensation beruhen, trägt dazu bei, die Lebensqualität des durch einen Schlaganfall beeinträchtigten Patienten zu heben und sollte daher unbedingt gefördert werden.

## **Stand der Forschung**

Einer Läsion des motorischen Systems im Großhirn (motorischer Kortex, Basalganglien, Pyramidentrakt) folgt in der Regel eine Lähmung, meist halbseitig. In Abhängigkeit vom Ort und dem Ausmaß der Schädigung folgt häufig eine Verbesserung akut auftretender Beeinträchtigungen, dabei lernen beeinträchtigte Patienten wieder, den betroffenen Arm oder die betroffene Hand zu bewegen, zu laufen, usw. (Schaechter, 2004). Einzelne Komponenten dieser Verbesserung entstehen sehr schnell, innerhalb von Tagen, andere brauchen dagegen deutlich länger, zum Teil Monate bis Jahre. Die Analyse dieser Funktionserholung, insbesondere Fragen, ob der Grad der Erholung prognostiziert werden kann, ob und wie Erholung gezielt gefördert werden kann, welche Übungen oder Medikamente eine Erholung unterstützen ist, von großer praktischer Bedeutung für die rehabilitative Therapie nach einem Schlaganfall (Kwakkel et al., 2003; Ward et al., 2004). Chronische Beeinträchtigungen nach kortikalen Schädigungen im sensorimotorischen System, welche die Lebensqualität der betroffenen Personen herabsetzen kann, sind nicht auszuschließen (Hankey et al., 2002; Meijer et al., 2003a; Meijer et al., 2003b). Das Sprechen (Aphasie), das Laufen (Wernicke-Mann-Gang) und vor allem die Benutzung des betroffenen Armes kann Defizite aufweisen (Ostwald et al., 1989; Olsen, 1990; Taub et al., 1993). Eine darauf folgende Nichtbenutzung des beeinträchtigten Armes führt in den meisten Fällen dazu, dass beeinträchtigte Funktionen nicht geübt werden (Taub et al., 1993). Auch eine unnötige Kompensation, d.h. ein überbetonter Gebrauch bestimmter kompensatorischer Bewegungskomponenten, könnte eine möglicherweise stattfindende funktionelle Erholung behindern oder maskieren (Taub et al., 1993). Eine permanent veränderte Bewegung, insbesondere bei der Benutzung des betroffenen Armes, scheint bei Läsionen im motorischen System unausweichlich. In experimentellen Studien an Ratten (Whishaw et al., 1991; Whishaw, 2000; Metz et al., 2005) und Primaten (Friel und Nudo, 1998; Michaelsen et al., 2004) konnte nachgewiesen werden, dass nach einer zerebralen Ischämie im sensorimotorischen Kortex chronische Veränderungen vor allem bei der Benutzung des beeinträchtigten Armes fortbestehen. Diese permanenten Veränderungen im Bewegungsmuster offenbaren sich bei der qualitativen Bewertung einer feinmotorischen Greifbewegung und können den Greiferfolg beeinflussen.



Eine dauerhafte Beeinträchtigung des Oberarmes nach einem Schlaganfall hat für den Menschen weitreichende Konsequenzen. Stärker in den Fokus gerückt sind hinsichtlich der Ziele rehabilitativen Trainings die funktionelle Unabhängigkeit beeinträchtigter Extremitäten (Ostwald et al., 1989; Olsen, 1990). Ziel der aktuellen Forschung auf diesem Gebiet ist es, die Bedingungen für funktionelle Erholung/Funktionsrestitution zu erkennen und zu fördern, insbesondere durch die Anwendung neuer Therapieverfahren wie beispielsweise einer Bewegungsbeübung kombiniert mit medikamentöser Behandlung (Feeney, 1997).

### **Bewegungstherapie/beübung beim Menschen**

Mittels verschiedener Bewegungstherapien wie Physiotherapie (Ernst, 1990), Taubsches Bewegungstraining (Taub et al., 1993), Bewegungstherapie unter der Anwendung von Robotern (Fasoli et al., 2004a; Fasoli et al., 2004b) werden heute bereits mit Erfolg chronisch beeinträchtigte motorische Funktionen nach Schlaganfall verbessert. Motorische Funktionen nach einem Schlaganfall zeigen eine deutliche Verbesserung innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Eintreten des Insultes (Duncan et al., 1992; Fasoli et al., 2004b). Jedoch besteht die Möglichkeit zur Verbesserung auch im Falle chronischer motorischer Beeinträchtigungen. So führten intensive therapeutische Interventionen zu kortikaler Neuorganisation und zu signifikanten Verbesserungen motorischer Funktionen bei Patienten, bei denen der Schlaganfall mehr als ein Jahr zurück lag (Taub et al., 1993; Miltner et al., 1999; van der Lee et al., 1999; Liepert et al., 2000a; Whittall et al., 2000; Lum et al., 2002; Fasoli et al., 2003). Jedoch erreicht die Verbesserung motorischer Funktionen in diesen Studien innerhalb der ersten 6 Monate ein Plateau, welche bedingt sein könnte durch die zeitliche Koordinierung und der Intensität der Rehabilitation. Es ist aus den USA bekannt, dass Patienten, die Rehabilitationsmaßnahmen erhalten, tatsächlich nur wenig Zeit mit der eigentlichen Therapie ihrer beeinträchtigten motorischen Funktionen verbringen (Teasell et al., 2005). Des Weiteren erhalten die meisten Personen routinemäßige Rehabilitationsmaßnahmen für eine relativ kurze Zeit von bis zu 6 Monaten nach dem Schlaganfall (Liepert et al., 2000a). Eine wenig intensive und zeitlich beschränkte Therapieform kann jedoch zu einer gelernten Nichtbenutzung des paretischen Armes beitragen (Taub et al., 1993). Es scheint somit für die Effektivität der Rehabilitationsmaßnahmen von entscheidender Bedeutung zu sein, die Kapazität des betroffenen Gehirns für Neuorganisation

insbesondere in der subakuten Phase nach dem Insult für eine Wiederherstellung motorisch beeinträchtigter Funktionen zu nutzen und zu befördern. Im Tierexperiment wurde mittels einer reizintensiven Umgebung (verschiedene Elemente im Käfig) mit Erfolg versucht, motorische Beeinträchtigungen zu verbessern (Biernaskie und Corbett, 2001).

### **Bewegungstherapie/beübung mittels Enriched Environment**

Ein Enriched Environment (reizintensive Umgebung) bietet im Tierexperiment die Möglichkeit, anhand der Ausgestaltung einer geräumigeren Umgebung (Röhren, Wippen, Ketten, Leitern usw.) und deren täglicher Neuordnung Bewegungen der Vorder- und Hinterextremitäten zu beüben (van Praag et al., 2000; Puurunen und Sivenius, 2002). Der Haltung von Tieren in einem Enriched Environment werden verschiedene Effekte zugeschrieben, welche unter physiologischen Bedingungen, aber auch bei beeinträchtigten Tieren z.B. motorisches Verhalten verbessern können (Kolb und Metz, 2003; Kozlowski et al., 2004; Jadavji et al., 2006). Eine Exposition in ein Enriched Environment bewirkt bei normalen und beeinträchtigten Tieren eine Steigerung des Dendritenwachstums, der Spineentwicklung, der Synaptogenese sowie der Expression von Wachstumsfaktoren im Neokortex und Hippokampus (Green et al., 1983; Greenough et al., 1985; Moser et al., 1994; Johansson, 1996; Moser et al., 1997; Risedal et al., 1999; Young et al., 1999; Rampon et al., 2000). Die Haltung im Enriched Environment steigert bei Ratten die funktionelle Erholung von motorischen Defiziten nach Gehirnverletzungen (Whishaw et al., 1986b; Kolb und Gibb, 1991; Kolb et al., 1998; Johansson et al., 1999). Weitere Studien bei Ratten haben gezeigt, dass eine stimulierende Umgebung die neuronale Plastizität und die Proliferation von Gliazellen fördert (Pham et al., 2002; Bezard et al., 2003). Die gesteigerte Plastizität wird begleitet von einer Verbesserung motorischer Funktionen einschließlich geschicktem Laufen, Klettern (Ohlsson und Johansson, 1995; Johansson, 1996; Risedal et al., 2002) und geschicktem Greifen (Biernaskie und Corbett, 2001).

Die Möglichkeit, verschiedene Therapieformen zu kombinieren, lässt auf eine höhere Effektivität der Behandlung hoffen.

## **Pharmakotherapie und Symptom-relevante Erfahrung**

Feeney et al. konnten zeigen, dass sich durch eine Kombination von pharmakologischer Therapie und Bewegungs-Rehabilitation in der akuten bzw. subakuten Phase nach experimenteller Ischämie die motorische Erholung bei Ratten beeinflussen lässt (Feeney et al., 1982; Feeney und Hovda, 1983). Feeney untersuchte dabei, ob eine Modulation des zerebralen Katecholaminsystems die Erholung nach einer Gehirnverletzung beeinflussen könnte (Feeney et al., 1982). Hierzu prüfte er Amphetamin, ein Monoamin-Agonist, in Verbindung mit einem Lauftest. Die Kombination aus Bewegungsbeübung und pharmakologischer Intervention erzielte einen positiven Effekt auf die funktionelle Erholung (Verbesserung motorischer Defizite), welcher sich innerhalb kürzester Zeit einstellte. Wurden die Ratten jedoch nach der Applikation von Amphetamin einer Bewegungsrestriktion unterzogen, blieb dieser Effekt aus, und es fand keine Verbesserung motorischer Defizite statt (Feeney et al., 1982). In weiterführenden Versuchen an Ratten und Katzen konnte gezeigt werden, dass es einen Dosis-abhängigen Effekt gibt, wodurch bei steigender Amphetamin-Dosis eine noch schnellere Verbesserung ermöglicht wurde (Hurwitz et al., 1991). Zudem scheint es in der subakuten Phase nach einer Hirnverletzung ein therapeutisches Fenster zu geben, in der eine Kombination aus pharmakologischer Behandlung und Symptom-relevanter Erfahrung die Erholung am effektivsten fördert (Gladstone und Black, 2000). Die beschriebene Behandlungsmethode der Tiere führte sogar zu einem höheren Leistungsniveau als zuvor unter normalen Bedingungen (Gladstone und Black, 2000). Die genauen Mechanismen dieser Amphetamin-vermittelten leistungssteigernden Effekte sind bisher nicht geklärt.

Die Applikation von Amphetamin erhöht die Menge von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin im synaptischen Spalt. Eine kortikale Schädigung bewirkt eine Reduktion von Noradrenalin im Gehirn, die einher geht mit einer Reduktion des Alpha-1 noradrenergen Rezeptors (Gladstone und Black, 2000). Die Reduktion von Noradrenalin hält 40 Tage im ipsilateralen Kortex und Hirnstamm bei Ratten an. Hingegen bleibt die Dopaminkonzentration im Hirnstamm, nicht aber im Kortex erhöht (Gladstone und Black, 2000). Es zeigte sich, dass eine selektive Erhöhung des Noradrenalinspiegels, nicht aber die Erhöhung von Dopamin oder Serotonin, den positiven Effekt auf funktionelle Erholung bedingt (Feeney et al., 1993; Gladstone und Black, 2000). Noradrenalin scheint allerdings auch unter physiologischen

Bedingungen bei der Durchführung von Bewegungen eine wichtige Rolle zu spielen (Whishaw, 2000). Ratten, welche im juvenilen Stadium durch eine Behandlung mit 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) einer Depletion von Noradrenalin im Vorderhirn unterlagen, waren im Greifen weniger erfolgreich als Kontrolltiere. Überdies bleiben die 6-OHDA-behandelten Tiere in der funktionellen Erholung hinter den unbehandelten Tieren zurück (Whishaw, 2000). Somit spielt Noradrenalin auch eine wichtige Rolle bei der Förderung funktioneller Verbesserung und jede Modulation am noradrenergen System verhindert diesen Effekt (Gladstone und Black, 2000). Untersuchungen bei Patienten bestätigen diese Ergebnisse zum Teil. So trugen pharmakologische Intervention kombiniert mit Symptom-relevanter Erfahrung zu einer schnellen Verbesserung motorischer Fähigkeiten (Crisostomo et al., 1988; Borucki et al., 1992; Reding et al., 1995) sowie zur Minderung einer Aphasie nach Schlaganfall bei (Small, 1994; Walker-Batson et al., 1995; Walker-Batson, 2000). Eine erfolgreiche Anwendung von medikamentöser Behandlung in Kombination mit Symptom-relevanter Erfahrung in tierexperimentellen Untersuchungen sowie beim Patienten lassen vermuten, dass plastische Veränderungen einen entscheidenden Einfluss haben.

Eine durch Amphetamin beschleunigte funktionelle Erholung weist folgende Charakteristika auf: Sie kann bereits innerhalb von Stunden beginnen und eine einmalige Gabe bewirkt eine anhaltende Verbesserung (Gladstone und Black, 2000). Jedoch scheint ein symptom-relevantes Training parallel zu einer pharmakologischen Behandlung nötig, um den gewünschten Effekt zu produzieren (Gladstone und Black, 2000). Rehabilitatives motorisches Training fördert die motorische Verbesserung und neuronale plastische Veränderungen in den betroffenen Gehirnregionen (Kleim et al., 2003; Nudo, 2003a). Mittels Mikrostimulationskartierung konnte bei Ratten (Remple et al., 2001) und Primaten (Nudo et al., 1996a; Barbay et al., 2004) gezeigt werden, dass durch Greiftraining mit der beeinträchtigten Vorderpfote ein Verlust distaler motorischer Repräsentationen in der Infarktumgebung verhindert wird.

Die Effektivität von Amphetamin bei Ratten scheint abhängig von den Anforderungen des durchgeführten Trainings zu sein, da in einigen motorischen Testaufgaben Verbesserungen gezeigt wurden, in anderen nicht (Schmanke et al., 1996). Eine genaue Auswahl der Behandlungsmethode entsprechend der auftretenden Beeinträchtigungen scheint für den Erfolg unerlässlich, da falsch angewendete Therapiemaßnahmen zu unerwünschten Ergebnissen führen könnten.

## **Behandlungserfolg in Abhängigkeit von der Behandlungsmethode**

Eine Bewegungsbeübung oder die Wiederverwendung einer Extremität sollte nicht erzwungen werden, da dies in der akuten Phase nach einer zerebralen Ischämie die funktionelle Verbesserung bestehender Beeinträchtigungen verhindert (Schallert et al., 1997). Dagegen tragen eine Haltung im Enriched Environment plus rehabilitatives Greiftraining zu einer Verbesserung im motorischen Verhalten bei, wenn sie am postoperativen Tag 5 oder 14 nach MCAO bei adulten Ratten beginnen (Biernaskie et al., 2004). Wurden die Ratten erst nach 30 Tagen in ein Enriched Environment überführt, bleibt eine Verbesserung im motorischen Verhalten aus. Auch ein 5-tägiges Greiftraining unter Amphetamingabe nach einer Endothelin-1 induzierten kortikalen Schädigung, welches am postoperativen Tag 10 begann, erhöhte den Greiferfolg (Adkins und Jones, 2005). Feeney et al. (1982) zeigten, dass eine einzige Injektion von Amphetamin 24 Stunden nach dem ischämischen Insult in Kombination mit Symptom-relevanter Erfahrung ausreicht, motorische Funktionen zu verbessern. Bei Katzen genügte eine einmalige Gabe von Amphetamin 10 Tage nach einer zerebralen Schädigung, um motorische Funktionen in einem Balkenlauftest zu verbessern (Hovda und Fenney, 1984). Eine mehrfache Gabe von Amphetamin an den postoperativen Tagen 10, 14, 18 und 22 führte in Kombination mit symptomrelevanter Erfahrung zu einer weiteren Steigerung motorischer Verbesserungen. Klinische Studien haben positive (Crisostomo et al., 1988; Walker-Batson et al., 1995; Pariente et al., 2001; Scheidtmann et al., 2001) oder aber keinerlei Effekte (Sonde et al., 2001; Treig et al., 2003; Platz et al., 2005; Gladstone et al., 2006) in der Anwendung von Pharmakotherapie in Kombination mit symptom-relevanter Erfahrung gefunden. Nichtsdestotrotz zeigen klinische und tierexperimentelle Studien beachtliche funktionelle Verbesserungen in der subakuten Phase nach einem Insult (Horgan und Finn, 1997; Broeks et al., 1999; Whishaw, 2000). Motorische Verbesserungen bei Patienten nach einem Schlaganfall zeigen einen deutlichen Anstieg innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Eintreten des Insultes (Duncan et al., 1992; Horgan und Finn, 1997). Ob die Verbesserung motorischer Funktionen innerhalb von 6 Monaten ein Plateau erreicht, scheint abhängig zu sein von der zeitlichen Koordinierung und der Intensität der Rehabilitation. Bei Patienten mit chronischen Defiziten führten intensive therapeutische Interventionen zu signifikanten Verbesserungen motorischer Funktionen mittels kortikaler Neuorganisation und einer damit verbundenen

Funktionsrestitutio (Taub et al., 1993; Miltner et al., 1999; van der Lee et al., 1999; Liepert et al., 2000a; Lum et al., 2002; Fasoli et al., 2003).

Für den Patienten ist allerdings noch nicht geklärt, wann genau eine medikamentöse Behandlung beginnen sollte. Offenbar lässt ein relativ frühes Ansetzen von pharmakologischen und bewegungsbeübenden therapeutischen Maßnahmen die besten Erfolge erwarten. Faktoren, die den Therapieerfolg beeinflussen, liegen in der Wahl der Medikamente, der Dosis, Art und Intensität der begleitenden symptom-relevanten Erfahrung, dem Intervall der Behandlungen und ihrem Beginn (Goldstein, 2003).

### **1.6 Ziel der vorliegenden Studie**

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob es möglich ist, mit Hilfe von Bewegungsbeübung und deren Kombination mit einer medikamentösen Behandlung die funktionelle Erholung nach einem experimentellen Schlaganfall im sensorimotorischen Kortex der Ratte zu fördern. Ratten sind nach einer zerebralen Ischämie im sensorimotorischen Kortex innerhalb von wenigen Tagen in einem Greiftest in der Lage, einen Greiferfolg zu erreichen, vergleichbar den Werten vor der Ischämie (Whishaw, 2000; Metz et al., 2005). Die Analyse des dabei gezeigten Bewegungsmusters verdeutlicht jedoch chronische Veränderungen. Dies beweist, dass die Tiere dauerhafte Verbesserungen im Greiferfolg durch kompensatorische Bewegungen erreichen (Whishaw, 2000; Metz et al., 2005). Der Greiftest nach Whishaw (Whishaw et al., 1991) verspricht aufgrund seiner methodischen Vorteile, der Kombination zweier Analyseverfahren (quantitative und qualitative Analyse), eine genaue Bewertung der Effektivität möglicher Interventionen, wie pharmakologischer Behandlung oder Bewegungstraining. Dabei lässt sich unterscheiden, ob eine Verbesserung tatsächlich durch Funktionswiederherstellung oder Kompensation realisiert wurde (Whishaw, 2000; Metz et al., 2005). Somit kann im Zeitverlauf eine Bewegungsbeeinträchtigung und deren mögliche Verbesserung verfolgt werden. Dies ermöglicht eine detaillierte Analyse von akuten und chronischen Veränderungen (Metz et al., 2005).

In vorliegender Arbeit wurde eine zerebrale kortikale Ischämie in unterschiedlich großem Ausmaß mit dem Modell der Photothrombose hervorgerufen (Watson et al., 1985). Für eine pharmakologische Behandlung wurden Reboxetin und Cipramil eingesetzt. Reboxetin fungiert im Gehirn als Wiederaufnahmehemmer für

Noradrenalin und Cipramil als Wiederaufnahmehemmer für Serotonin. Es ist bekannt, dass Katecholamine motorische Funktionen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen verbessern. Reboxetin und Cipramil werden in der Klinik als Antidepressiva eingesetzt und wirken auch entzündungshemmend. Um einen möglichen pharmakologischen Effekt, der allein auf einer anti-inflammatorischen Wirkung beruhen könnte, auszuschließen, wurde Indometazin als Kontrolle verwendet. Indometazin wirkt als Immunsuppressor durch Hemmung der Prostaglandinsynthese. Wir erwarten einen positiven Effekt auf die Erholung motorischer Funktionen nach einem experimentellen Schlaganfall, einerseits durch Bewegungsbeübung im Enriched Environment und zusätzlich durch pharmakologische Intervention. Zum Vergleich dienten Tiere, welche dauerhaft im Standardkäfig gehalten wurden.

Diese Studie sollte klären, 1) ob die ausgewählten Behandlungsmethoden eine motorische Leistung im Greifen nach einem experimentellen Schlaganfall bei adulten Ratten fördern und 2) ob motorische Verbesserung tatsächlich auf eine Funktionsrestitution oder auf funktionelle Kompensation zurückgehen. Damit könnte diese Studie einen wichtigen Beitrag leisten für die Erarbeitung adäquater rehabilitativer Maßnahmen und eine wissenschaftlich begründete Einschätzung deren Erfolgchancen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Tiere

Es wurden 109 männliche Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 270 - 300 g verwendet, welche am Institut für Versuchstierkunde Jena, Klinikum der Friedrich – Schiller – Universität Jena, aufgezogen wurden.

Die Tiere wurden in kleinen Gruppen von 3-5 Tieren bei einem Tag/Nacht – Rhythmus von 12/12 Stunden gehalten (Beginn der Lichtphase um 7:30 Uhr).

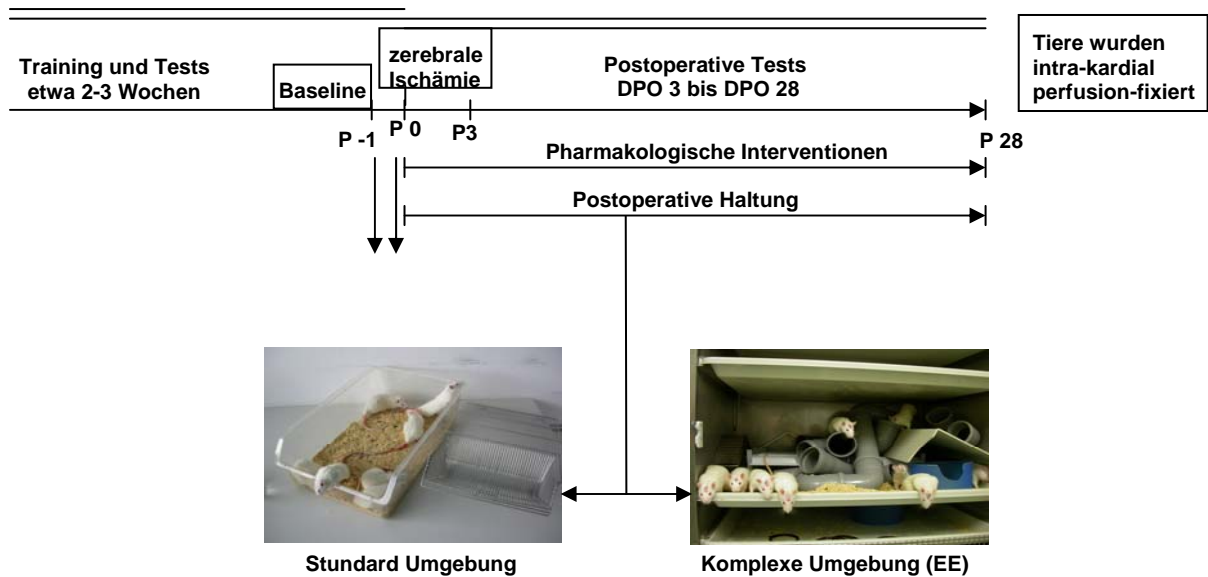
Alle Test - und Trainingseinheiten wurden tagsüber zur gleichen Zeit durchgeführt.

Die Tiere erhielten Wasser *ad libitum*. Sie wurden unter leichten Futterentzug gestellt, bevor das Training gestartet wurde. Während der gesamten Dauer des Experimentes wurde darauf geachtet, dass die Tiere mindestens 90% ihres Gewichtes beibehielten oder nur leicht zunahmen. Das konnte gewährleistet werden durch die Gabe einer konstanten Futtermenge von 15 g pro Tier und Tag, die den Tieren 5 Stunden nach der täglichen Test– oder Trainingsphase angeboten wurde.

Bis zum experimentellen Eingriff bewohnten die Tiere ausnahmslos Standardkäfige (34,7 cm breit, 55 cm lang und 18,5 cm hoch, Standard Environment, SE, Abb.1), welche lediglich mit Streu ausgelegt waren.

Nach dem experimentellen Eingriff verblieb ein Teil der Tiere im Standardkäfig, während die anderen Tiere in eine reizintensive Umgebung (Enriched Environment, EE) überführt wurden. Diese Käfige sind wesentlich geräumiger (83 cm breit, 67 cm lang, 36 cm hoch, Abb.1) und enthalten verschiedene ungefährliche Gegenstände, wie Plastikröhren, Wippen, Laufräder u.a., welche die Beübung, vor allem der beeinträchtigten Körperseite, zwanglos unterstützen sollte. Die Anordnung der Gegenstände im Käfig wurde an jedem Tag neu variiert.





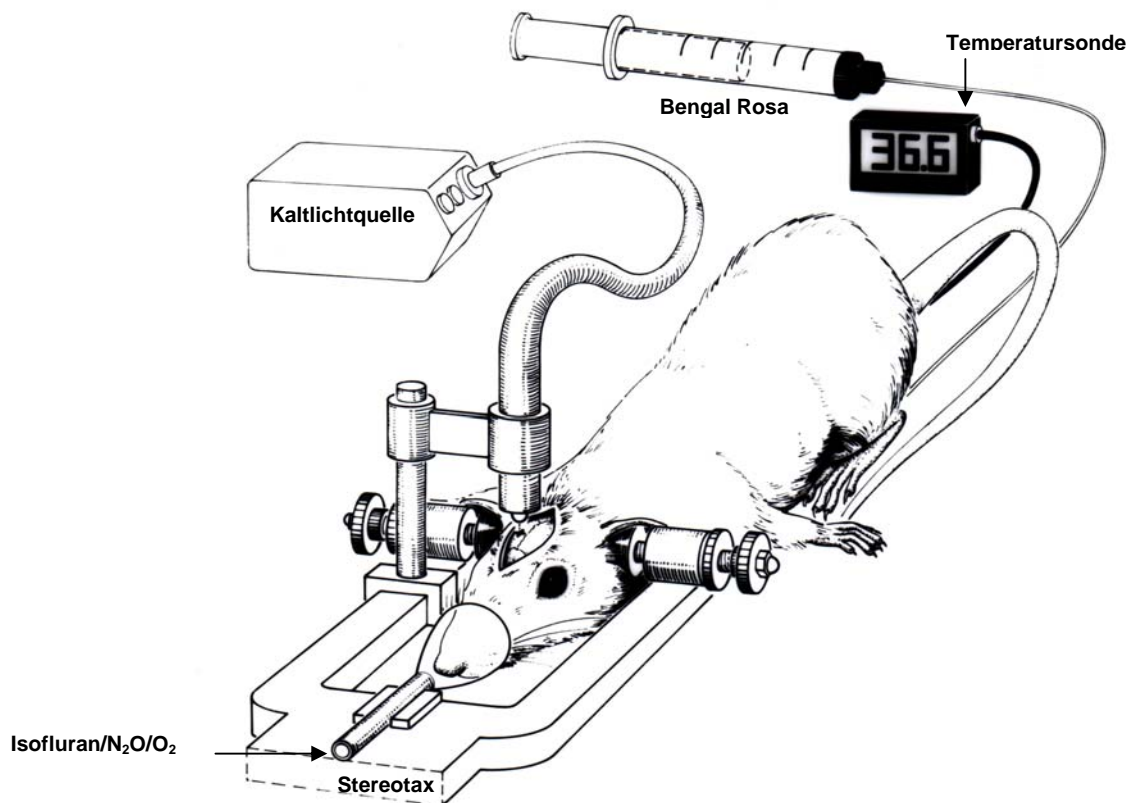
**Abb.1 Experimenteller Ablauf und postoperatives Behandlungsschema.** Die Tiere wurden zirka 2 bis 3 Wochen im Greifen trainiert, bis der Greiferfolg ein Plateau erreicht hatte. Am letzten präoperativen Tag (Baseline) wurden die Ausgangswerte der jeweiligen motorischen Tests aufgenommen und am folgenden Tag die photochemische Läsion gesetzt. Die medikamentöse Behandlung der Tiere wurde unmittelbar nach der Operation gestartet und bis zum 28. postoperativen Tag fortgesetzt. Den Tieren wurden entweder Reboxetin, Indometazin, Cipramil oder NaCl (Vehikel) intra-peritoneal injiziert. Die Exposition eines Teils der Tiere in eine angereicherte Umgebung (Enriched Environment) erfolgte nach der Operation, die anderen verblieben in den Standardkäfigen. Videoaufnahmen wurden am letzten präoperativen Tag (Baseline) vorgenommen sowie an den post-operativen Tagen 3, 7, 14, 21, 28.

## 2.2 Chirurgischer Eingriff

Die Tiere wurden initial mit 3,5 % Isofluran (DeltaSelect GmbH, Deutschland) in einem Sauerstoff/Lachgasgemisch (30/70 Vol-%) anästhesiert, später wurde die Narkose bei 2,5 % Isofluran weitergeführt. Der chirurgische Eingriff erfolgte unter Verwendung einer standardisierten stereotaktischen Apparatur und eines Operationsmikroskops. Zur Induktion einer lokalen Ischämie im zerebralen Kortex wurde das Läsionsmodell durch Photothrombose (Watson, 1985; Abb. 1a) angewendet. Unter Beachtung der zuvor geprüften Händigkeit aller Tiere wurde die Schädigung im kontralateralen Kortex der bevorzugten Vorderextremität induziert. Dafür wurde die Kopfhaut der Tiere geöffnet und das Gebiet über der vorgesehenen Schädigung auf dem Schädel markiert. Während der Operation befand sich das Tier auf einer beheizten Wärmematte, um eine konstante Körpertemperatur zu gewährleisten.

Die zerebrale Ischämie wurde in ihrem Ausmaß variiert und umfasste im sensorimotorischen Kortex einerseits das Vorderpfotenareal mit einem kleinen Anteil des Hinterpfotenareals (1,0 bis 4,5 mm lateral und -2,5 mm anterior bis 1,5 mm posterior zu Bregma), andererseits Vorder- und Hinterpfotenareal (0,5 bis 4,5 mm

lateral und -2,5 mm anterior bis 4,5 mm posterior zu Bregma). Die Photothrombose wurde hervorgerufen, indem ein licht-sensitiver Farbstoff (0,4 ml 1%-iges Bengal Rosa, Aldrich) in die *Vena femoralis* injiziert wurde und unmittelbar darauf eine 20-minütige Belichtung durch eine Kaltlichtquelle folgte, die über dem markierten Schädelareal positioniert war (Abb. 2a). Bei den Tieren mit kleinerer kortikaler Schädigung wurde der Schädelknochen unverdünnt belassen, bei den anderen eine Verdünnung des Schädelknochens mit Hilfe eines Zahnarztbohrers innerhalb der angezeichneten Koordinaten erreicht. Die Belichtung führte im Zielgebiet zur Thrombenbildung und damit zur Gefäßokklusion.



**Abb.2 Schematische Darstellung zur Induktion einer fokalen zerebralen Ischämie im sensorimotorischen Kortex der Ratte mittels Photothrombose.** Die narkotisierte Ratte wird arretiert und die Kopfhaut **geöffnet**. Unmittelbar nach einer intravenösen Injektion von Bengal Rosa in die *Vena femoralis* wird der Schädel über dem prospektiven Schädigungsareal für 20 min belichtet, danach wird die Kopfhaut durch eine Naht wieder verschlossen.

### 2.3 Applikation von Pharmaka

Nach dem chirurgischen Eingriff wurden täglich bis zum Ablauf der Experimente in den experimentellen Gruppen verschiedene pharmakologische Interventionen durchgeführt. Intraperitoneal (i.p.) wurden 15 mg kg<sup>-1</sup> Körpergewicht (KG) Reboxetin (Reboxetine, Pfizer Inc, USA), 2 x 2,5 mg kg<sup>-1</sup> KG Indometazine (Alpharma-ISIS GmbH & Co. KG, Deutschland) im Abstand von 12 Stunden, 10 mg kg<sup>-1</sup> KG Cipramil

(Cipramil, Lundbeck GmbH, Deutschland) oder 0,9 % NaCl (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) (Vehikel) appliziert.

## **2.4 Experimentelles Protokoll**

Der gesamte Versuch wurde in folgenden 4 Serien durchgeführt (Tabelle1):

- Serie 1 (3 Gruppen):      S - Standard (n=8)  
                                    EE - Enriched Environment (n=8)  
                                    EER - Enriched Environment + Reboxetin (n=8)
- Serie 2 (4 Gruppen):      EE (n=7)  
                                    EER (n=7)  
                                    EEI - Enriched Environment + Indometazin (n=7)  
                                    EEC - Enriched Environment + Cipramil (n=7)
- Serie 3 (4 Gruppen):      S (n=6)  
                                    EE (n=8)  
                                    EER (n=7)  
                                    EEI (n=8)
- Serie 4 (5 Gruppen):      S - Standard (n=4)  
                                    EE - Enriched Environment (n=6)  
                                    SR - Standard + Reboxetin (n=6)  
                                    SI - Standard + Indometazin (n=6)  
                                    EEC - Enriched Environment + Cipramil (n=6).

Die Tiere wurden den experimentellen Gruppen in zufälliger Wahl zugeordnet (Tabelle1).

Gruppe	Blendengröße	Pharmaka	Tierhaltung	Motorische Tests
<b>Serie 1</b>				
S (n=8)	3.5x4 mm	NaCl	Standardkäfig	Greiftest/Zylindertest
EE (n=8)	3.5x4 mm	NaCl	Enriched Environment	Greiftest/Zylindertest
EER (n=8)	3.5x4 mm	Reboxetin	Enriched Environment	Greiftest/Zylindertest
<b>Serie 2</b>				
EE (n=7)	3.5x4 mm	NaCl	Enriched Environment	Greitest
EER (n=7)	3.5x4 mm	Reboxetin	Enriched Environment	Greitest
EEl (n=7)	3.5x4 mm	Indometazin	Enriched Environment	Greitest
EEC (n=7)	3.5x4 mm	Cipramil	Enriched Environment	Greitest
<b>Serie 3</b>				
S (n=6)	4.0x7.0 mm, KV	NaCl	Standardkäfig	Greitest
EE (n=8)	4.0x7.0 mm, KV	NaCl	Enriched Environment	Greitest
EER (n=7)	4.0x7.0 mm, KV	Reboxetin	Enriched Environment	Greitest
EEl (n=8)	4.0x7.0 mm, KV	Indometazin	Enriched Environment	Greitest
<b>Serie 4</b>				
S (n=4)	4.0x7.0 mm, KV	NaCl	Standardkäfig	Greitest
EE (n=6)	4.0x7.0 mm, KV	NaCl	Enriched Environment	Greitest
SR (n=6)	4.0x7.0 mm, KV	Reboxetin	Standardkäfig	Greitest
SI (n=6)	4.0x7.0 mm, KV	Indometazin	Standardkäfig	Greitest
EEC (n=6)	4.0x7.0 mm, KV	Cipramil	Enriched Environment	Greitest

**Tabelle 1.** Experimentelles Protokoll. KV Verdünnung des Schädelknochens.

## 2.5 Motorisches Verhalten

Es wurden zwei verschiedene Tests durchgeführt, um die Feinmotorik und die Grobmotorik der Vorderextremitäten zu untersuchen. Der feinmotorische Test gibt Auskunft über geschicktes Greifen und erlaubt eine Analyse der Effizienz sowie der Qualität der Greifbewegung (Whishaw et al., 1991). Die Grobmotorik beider Vorderextremitäten während des Explorationsverhaltens in einen Glaszylinder wurde hinsichtlich der Frequenz sowie des symmetrischen Gebrauchs beider Vorderextremitäten geprüft (Schallert et al., 2000a).

### 2.5.1. Greiftest

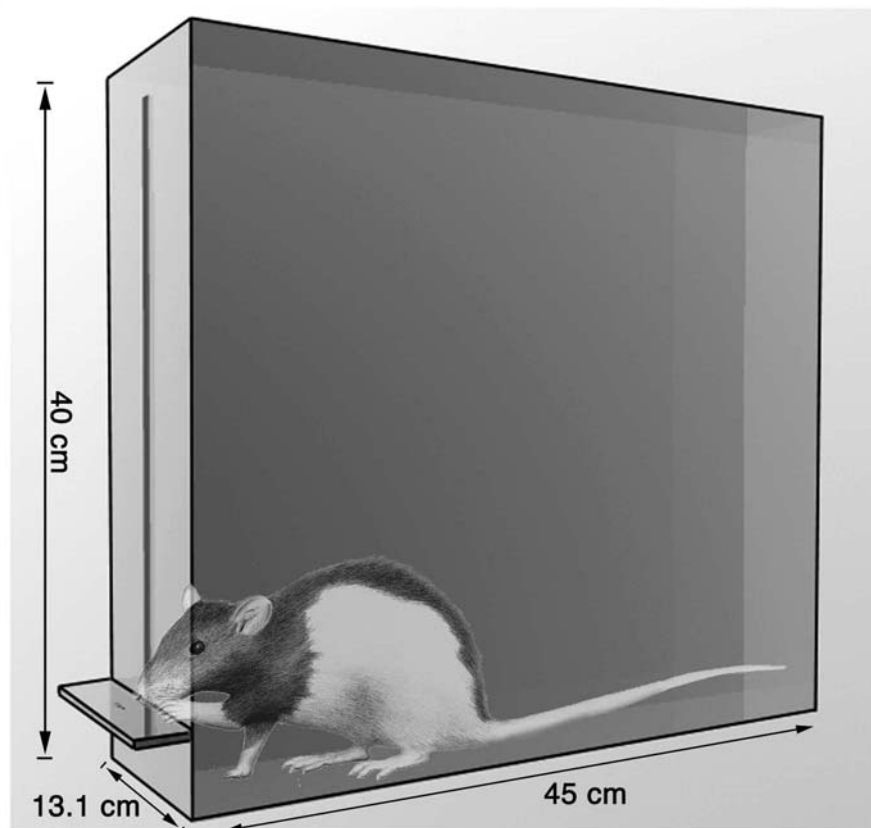
#### 2.5.1.1. Futterpellets

Im Greiftest wurden den Ratten „*precision*“ Standard-Futterpellets (Bioserv. Inc., Frenchtown, USA) mit einem Gewicht von 45 mg angeboten.

#### 2.5.1.2. Greifbox

Die Greifbox ist standardisiert, wie von Whishaw et al. (1991) beschrieben, und besteht aus durchsichtigem Plexiglas (40 x 45 x 13,1 cm, Abb. 3). Die Box wurde auf gerader Fläche an eine Wand gestellt, um einen festen Stand zu gewährleisten.

In der Mitte der Vorderwand befindet sich ein 1,3 cm breiter Spalt, der es dem Tier erlaubt, nach Pellets zu greifen, die von der anderen Seite auf einem Brett direkt vor dem Spalt angeboten werden. Das Brett wurde an der Außenseite der Vorderwand, 4 cm über dem Boden befestigt. Zwei kleine Vertiefungen (je 5 mm Durchmesser, 1,5 mm Tiefe) befinden sich auf der Oberseite des Brettes in einer Linie mit den Rändern des Spaltes in der Vorderwand. Sie dienen dazu, die zu greifenden Futterpellets zu stabilisieren. Der Abstand der Vertiefungen zur Vorderwand beträgt 1,5 cm.



**Abb.3** Schematische Darstellung der Greifbox mit Abmessungen. Details im Text.

#### 2.5.1.3 Videoaufnahmen

Die Ratten wurden mit einer tragbaren Panasonic 3-CCD Kamera in einer Frequenz von 30 Bilder / s aus der Frontalansicht gefilmt.

Während der Filmaufnahmen wurde die Greifbox mit einer zweiarmigen Zeiss-Kaltlichtquelle (KL1500LCD, Zeiss, Deutschland) beleuchtet.

Die Aufzeichnungen wurden Bild für Bild an einem Panasonic Videorecorder ausgewertet.

#### 2.5.1.4 Vortraining

Das Vortraining dauerte 2 Wochen. In dieser Zeit gewöhnten sich die Ratten an den Experimentator, die Futterpellets, die Greifbox und an die sich später beim Training täglich wiederholende Prozedur des Testens. Die Tiere lernten in dieser Zeit, nach den Futterpellets zu greifen.

Zuerst wurde die bevorzugte Pfote jedes Tieres ermittelt. Danach wurden die Pellets ausschließlich kontralateral zur bevorzugten Pfote angeboten, um das Greifen mit der bevorzugten Pfote zu erleichtern und gleichzeitig das Tier von einer Benutzung der nicht bevorzugten Pfote abzuhalten. Es wurde streng darauf geachtet, dass dem Tier nur dann ein neues Pellet angeboten wurde, wenn es nach einem Greifversuch bis zur Hinterwand der Greifbox zurück gelaufen war. Dies dient der Optimierung der Position des Tieres vor dem Pellet und schafft damit eine standardisierte Ausgangsposition (Whishaw et al., 1991).

Die Tiere erhielten während des Vortrainings bis zu 20 Pellets pro Tag. Das Vortraining war beendet, nachdem die Ratten gelernt hatten, innerhalb von 3-6 min diese 20 Futterpellets zu erlangen.

#### 2.5.1.5 Training

Eine Trainingseinheit beinhaltete die Präsentation von 20 Futterpellets pro Tag. Hatte das Tier die 20 Pellets gegriffen, war das Training für den jeweiligen Tag abgeschlossen. Dies bedeutet im Einzelnen, dass das Tier nach der Präsentation eines einzelnen Pellets einen Versuch bekommt, um dieses zu greifen. Gelingt dies nicht, wird erst dann ein weiteres Pellet präsentiert, wenn das Tier erneut zur Hinterwand der Greifbox gelaufen war und sich anschließend wieder nach vorn begeben hatte. Wurden die 20 Pellets nicht in der trainierten Art und Weise gegriffen, wurden dem Tier zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal 20 Pellets angeboten.

#### 2.5.1.6 Testen der Tiere

An Testtagen bekamen die Ratten 20 Pellets angeboten. Das Greifen wurde am Tag vor dem chirurgischen Eingriff und postoperativ am 3., 7., 14., 21. und 28. Tag per Video aufgenommen.

##### 2.5.1.6.1 Präzision des Greifens

###### 2.5.1.6.1.1 Greiferfolg (Quantitative Analyse)

Ein präzises Greifen führt zum Erfolg der Bewegung. In jeder Trainings- und Testeinheit wurde die Greifgenauigkeit bewertet. Ein erfolgreicher Griff ist definiert als ein Griff, bei welchem die Ratte das Pellet greift, es mit der Pfote zu sich in die Box befördert und es in den Mund führt. Als erfolgreicher Griff gilt ebenfalls, wenn sich die Ratte abschließend zurücksetzt, um das Pellet zu konsumieren, während sie es mit beiden Händen festhält (Whishaw et al., 1991).

Bei einem misslungenen Versuch greift die Ratte mit der Pfote durch den Spalt, verfehlt aber das Pellet oder schlägt es weg. Wird das Pellet durch Berührung in die Box befördert oder auf dem Weg zum Mund fallengelassen, gilt dies ebenfalls als erfolgloser Versuch (Whishaw et al., 1991).

Der Greiferfolg wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Greiferfolg} = \frac{\text{Anzahl der erfolgreichen Griffe}}{\text{Anzahl der erfolgreichen Griffe} + \text{Anzahl der Fehlversuche (20)}} \times 100$$

###### 2.5.1.6.1.2 Späte Phase der Greifbewegung

Zusätzlich zu der von Whishaw et al., (1991) vorgeschlagenen Auswertung interessierte hier, mit welchem Erfolg ein gegriffenes Pellet zu gutem Schluss korrekt in den Mund befördert wurde. Dennoch wurden zusätzlich alle Griffe gezählt, bei denen die Ratte das Pellet beim Hinführen zum Mund fallen ließ. Die Darstellung zeigt den prozentualen Anteil zunächst ergriffener, dann aber verlorener Pellets (Abb.6).

###### 2.5.1.6.2 Analyse des Bewegungsmusters (qualitative Analyse)

In der qualitativen Analyse geht es um das Bewegungsmuster beim Greifen. Pro Tier wurden die Videoaufnahmen der ersten drei erfolgreichen Griffe schrittweise (Bild für

Bild) durchlaufen, bewertet und die Ergebnisse gemittelt. Die Bewertung basiert auf der Eshkol-Wachman-Notation für Körperbewegungen, bei der die Lagebeziehungen verschiedener Körperteile und deren Wechselspiel definiert sind. Eine für die Ratte adaptierte Skala weist für die Greifbewegung 11 Bewegungskomponenten aus (Metz und Whishaw, 2000). Diese 11 Bewegungskomponenten wurden in insgesamt 35 verschiedene Bewegungsanteile aufgeschlüsselt, die eine Feinanalyse der Greifbewegung erlauben (Metz und Whishaw, 2000). Jeder der 35 Bewegungsanteile wurde mit folgender 3-Punkte-Skala bewertet: 0 Punkte bedeutet, dass die Bewegung fehlte; 0,5 Punkte bedeutet, die Bewegung war vorhanden, aber abnormal; 1 Punkt bedeutet, die Bewegung verlief normal.

Die übergeordneten 11 Bewegungskomponenten wurden mit Hilfe des Mittelwerts bewertet, den die jeweiligen Bewegungsanteile im Punktesystem erreichten. Diese 11 Bewegungskomponenten werden durch die folgenden Charakteristika beschrieben:

(1) *Orient* (Orientierung), der Kopf ist auf das Ziel ausgerichtet und die Schnauze wird durch den Schlitz gesteckt, um zu schnuppern. (2) *Limb lift* (Heben der Hand), das Körpergewicht wird von der greifenden Vorderpfote nach hinten verlagert und die Vorderpfote wird vom Boden abgehoben. Die Hinterpfoten sind mit dem Körper in Linie ausgerichtet und halten das Körpergewicht. (3) *Digits close* (Schließen der Finger), die Handfläche ist teilweise supiniert und nähert sich der Mittellinie des Körpers, die Finger sind halb gebeugt. (4) *Aim* (Zielen), der Ellenbogen wird zur Mittellinie der Körpers gezogen, die Finger bleiben auf der Mittellinie des Körpers. (5) *Advance* (Annäherung), die Vorderpfote bewegt sich vorwärts. Das Körpergewicht verlagert sich nach vorn. Kopf und Oberkörper sind erhöht, die Vorderpfote kann durch den Schlitz vorrücken. Diese Bewegung ist verbunden mit einer leichten Körperbewegung seitwärts in Richtung der greifenden Pfote. (6) *Digits open* (Öffnen der Finger), mit einer diskreten Pfotenbewegung werden die Finger geöffnet, die Handfläche ist hierbei nicht vollständig proniert. (7) *Pronation* (Pronieren), der Ellenbogen wird seitwärts weggeführt, die Bewegung führt über eine Pronation der Handfläche oberhalb des Pellets in eine Arpeggio-Bewegung. (8) *Grasp* (Griff), die Finger werden geschlossen und die Pfote erhöht, dabei wird der Arm nicht bewegt. (9) *Supination I* (Supination I), die Pfote wird um 90° supiniert, so dass die Hand durch den Schlitz zurückgezogen werden kann. (10) *Supination II*, die Handfläche ist nun so weit supiniert, dass sie auf den Mund zeigt, der Körper befindet sich in einer



horizontalen Position. (11) *Release* (Entlassen des Pellet), die Ratte setzt sich zurück, das Pellet wird in den Mund gesteckt, während sich die Finger öffnen. Parallel dazu sind Kopf und Oberkörper abgesenkt, und die andere Pfote wird frei, um die bevorzugte Hand zu unterstützen (Whishaw et al., 1991; Metz und Whishaw, 2000). Zur besseren Illustration wurde die beschriebene Greifbewegung in vorliegender Arbeit in drei Hauptbewegungsabschnitte eingeteilt: 1. in die Bewegung der Greifhand zum Pellet (Limb lift, Digits close, Aim, Advance und Pronation), 2. die eigentliche Greifbewegung der Greifhand (Grasp), und 3. die Rückzugsbewegung der Greifhand zum Pelletkonsum (Supination I, Supination II und Release) (Abb.9).

### 2.5.2 Zylindertest/Asymmetrietest

Mit diesem Test wird ein symmetrischer Gebrauch der Vorderpfoten der Ratten während erkundender Aktivitäten in einem Glaszylinder geprüft (Schallert et al., 2000a). Die zylindrische Form begünstigt insbesondere vertikale Erkundungen an der Wand unter Zuhilfenahme der Vorderpfoten.

Der Zylinder ist im Durchmesser 20 cm breit und 30 cm hoch, besteht aus durchsichtigem Glas und ist oben offen. Nach Exposition der Ratte in den Zylinder wurden die Tiere maximal 15 min lang gefilmt. Dafür stand die Videokamera in einer fixen Position. Ihr gegenüber und hinter dem Glaszylinder waren zwei Spiegel so positioniert, dass eine lückenlose Dokumentation der Pfotenbewegungen möglich war, auch unabhängig von der Position des Tieres.

Alle Videoaufnahmen wurden Bild für Bild durchgesehen.

Für die Auswertung standen vertikale Bewegungen an der Wand im Mittelpunkt. Dabei wurden folgende Aktivitäten gelistet und separat für die rechte und linke Vorderextremität mit einem vollen Punkt gezählt: a) unabhängige Benutzung der Vorderpfote während des Aufrichtens, d.h. beim Abstoßen vom Boden, b) unabhängige Benutzung der Vorderpfoten im Erst-Kontakt zur Wand während des Aufrichtens, c) nachfolgende unabhängige Benutzung der Vorderpfoten bei lateralen oder vertikalen Bewegungen an der Wand, d) Abgleiten der Vorderpfote bei bestehendem Wandkontakt, e) unabhängiges Benutzen der Vorderpfoten zur Landung (wenn nicht festgestellt werden konnte, ob die Pfoten unabhängig voneinander benutzt wurden, so wird für jede Pfote ein halber Punkt gewertet), f) die Summe der Wandaktivitäten jeder Vorderpfote (Erst-Kontakt, laterale und vertikale

Wandbewegung) wird für jeden Bewegungsablauf vom Aufrichten bis zur Landung ermittelt (Schallert et al., 2000a).

Pro Tier wurden je 12 Bewegungsabläufe vom Aufrichten bis zur Landung ausgewertet.

Eine Präferenz im Gebrauch der Vorderpfoten wird in folgenden Indizes deutlich: Verhältnis der Benutzung von linker und rechter Vorderpfote (relativer Anteil einer Vorderpfote) bezüglich aller beobachteten Erstkontakte mit der Wand (b) (Vergleich oberer Abschnitt b), bezüglich der Summe der Vorderpfotenaktivitäten an der Wand in einem Bewegungsablauf incl. Erstkontakt, laterale und vertikale Wandbewegungen (f) (Vergleich oberer Abschnitt d) und bezüglich aller beobachteten Fälle von Abgleiten der Vorderpfote (d) (Vergleich oberer Abschnitt d) .

## **2.6. Bewegungs- und Erkundungsaktivität**

Um möglicherweise auftretende Effekte der verwendeten Pharmaka darstellen zu können, wurden folgende zwei Tests, welche Bewegungs- sowie Erkundungsaktivität charakterisieren, durchgeführt.

### **2.6.1 Offenfeld-Test – *Open-Field-Test***

Der Offenfeld-Test dient der Charakterisierung verschiedener Verhaltensmuster (Joffe et al., 1973; Kubova et al., 2004). Das Tier wird in eine rechteckige Arena platziert (70 cm lang, 50 cm breit und 20 cm hoch), welche in Quadrate (10x10 cm) eingeteilt ist. Die relativ neutrale Umgebung dieser Arena dient der Beurteilung von Bewegungs- und Erkundungsaktivität. Verhaltensäußerungen, die die Tiere in diesem Test zeigen, können im Sinne von Emotionalität wie Angstverhalten interpretiert werden. Hierbei analysiert man neben der motorischen Aktivität auch das räumliche Aufenthaltsmuster.

Die Tiere wurden ins Offenfeld platziert, für 10 Minuten dort belassen und mit einer Panasonic 3-CCD Kamera (Frequenz von 30 Bilder/s) aus der Vogelperspektive gefilmt. Für die Auswertung wurde eine Zweiteilung des Feldes vorgenommen, dabei ein zentraler Bereich (Zentrum) sowie ein umgebender Bereich (Peripherie) festgelegt (Abb.14A). Folgende Parameter wurden erfasst: die Anzahl der durchquerten Quadrate im Zentrum und in der Peripherie, die Häufigkeit mit der sich die Tiere aufrichteten sowie die Zeitdauer, in der sich die Tiere putzten.

### 2.6.1 Trocken-Maze-Test

Mit diesem Test sollten ähnlich dem Offenfeld-Test Bewegungs- und Erkundungsaktivität der Tiere charakterisiert werden. Die Tiere wurden in ein leeres kreisförmiges Bassin (Durchmesser 1,81 m, Höhe 0,60 m) platziert und für 3 Minuten dort belassen und mit einer Panasonic Superdynamic w-GP450 Video (Colour CCTV Camera, Matsushita Communication, Industrial CO. Ltd., Yokohama Japan; Frequenz von 30 Bilder/s) aus der Vogelperspektive gefilmt. Die Analyse erfolgte mit Hilfe einer kommerziellen Software EthoVision Software, Version 2.3 (Noldus Information Technology, Wageningen, Netherlands). Das Bassin wurde dazu gedanklich in 3 Bereiche geteilt: einen außen liegenden Wandbereich (Wand), einen mittleren Ring und einen zentralen Bereich (Zentrum) (Abb.15A). Es wurde die Aufenthaltsdauer, die zurückgelegte Distanz und die Geschwindigkeit der Fortbewegung für jeden Bereich analysiert.

## 2.7 Histologie

### 2.7.1 Fixierung und Aufarbeitung des Gehirngewebes

Nach dem Abschluss der Verhaltenstests wurden die Tiere anästhesiert und transkardial perfusions-fixiert unter Anwendung neutral gepufferter 4%-iger Paraformaldehyd-Lösung ( $0.1 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$  Körpergewicht) nach kurzem initialen Spülen mit isotonischer Kochsalzlösung.

Die Gehirne wurden aus dem Schädel frei präpariert und in neutral gepufferter 4%-iger Paraformaldehyd-Lösung und steigender bis zu 30%-iger Saccharose (Carl Roth GmbH + Co. KG, Deutschland) nachfixiert. Nach 72 Stunden wurden die Gehirne bei  $-70^{\circ}\text{C}$  eingelagert. An einem Gefriermikrotom (Typ K400, Microm GmbH, Walldorf, Deutschland) wurden koronale Gehirnschnitte in einer Dicke von  $20 \mu\text{m}$  angefertigt und mit Gelatine auf dem Objektträger befestigt. Zur Übersicht wurden Gehirnschnitte in einem Abstand von  $120 \mu\text{m}$  konventionell mit 0.3%-iger Kresylviolett-Lösung (Chroma, Deutschland) für 15 min bei  $60^{\circ}\text{C}$  gefärbt. Danach wurden die Präparate entwässert und luftdicht verschlossen.

### 2.7.2 Bestimmung der Infarktvolumina

Die mit Kresylviolett gefärbten Präparate wurden mit einer 3CCD-Videokamera (Axiocam HR, Software Axiovision 4.1, Zeiss, Deutschland) digitalisiert. In allen

aufeinanderfolgenden Schnitten wurde jeweils die Gesamtfläche des Gehirnschnitts, die Fläche beider Hemisphären, beider Ventrikel, des nekrotischen Gewebes und der glialen Narbe planimetrisch mit Hilfe eines Programms zur digitalen Bildverarbeitung (Scion Image 6.21, NIH, USA) ermittelt. Die gemessenen Flächen wurden mit dem Intervall aufeinanderfolgender Gehirnschnitte multipliziert, um die entsprechenden Volumina zu erhalten (Osborne et al., 1987).

## **2.8 Statistik**

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe von SPSS *statistic software package* (SPSS 13.0 für Windows) durchgeführt. Der Gebrauch der Vorderpfoten im Zylindertest wurde mittels einfaktorieller Anova mit nachfolgender Bonferroni-Korrektur analysiert, als globaler Test wurde der Welch-Test durchgeführt. Der Welch-Test analysiert generelle Unterschiede zwischen den Gruppen und den einzelnen Testtagen, liefert allerdings keine klaren signifikanten Unterschiede. Er zeigt alle Unterschiede, die über 50% liegen, die wirklichen Unterschiede liefert die anschließende Bonferroni-Korrektur. Des Weiteren wurden intra-individuelle postoperative Daten (z.B. Bewegungsmuster) gegenüber den Ausgangswerten mit dem Wilcoxon-Test berechnet, ein nicht-parametrischer Test der keine Normalverteilung der analysierten Daten verlangt. Dieser Test eignet sich insbesondere auch für kleine Stichproben. Inter-individuelle Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen wurden analysiert unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Test. Ein Datenvergleich zwischen Endpunkt und Baseline wurde mit dem Wilcoxon-Test vorgenommen, um mögliche chronische Defizite darzustellen.

Eine Korrelationanalyse zwischen dem Verhalten der Tiere und den histologischen Daten wurde nach Pearson geprüft. Die histologischen Daten der experimentellen Gruppen wurden mit Hilfe des Student's T-Test verglichen. Für alle Analysen wurde Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  angenommen. Alle Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (SEM) angegeben.

### 3. Resultate

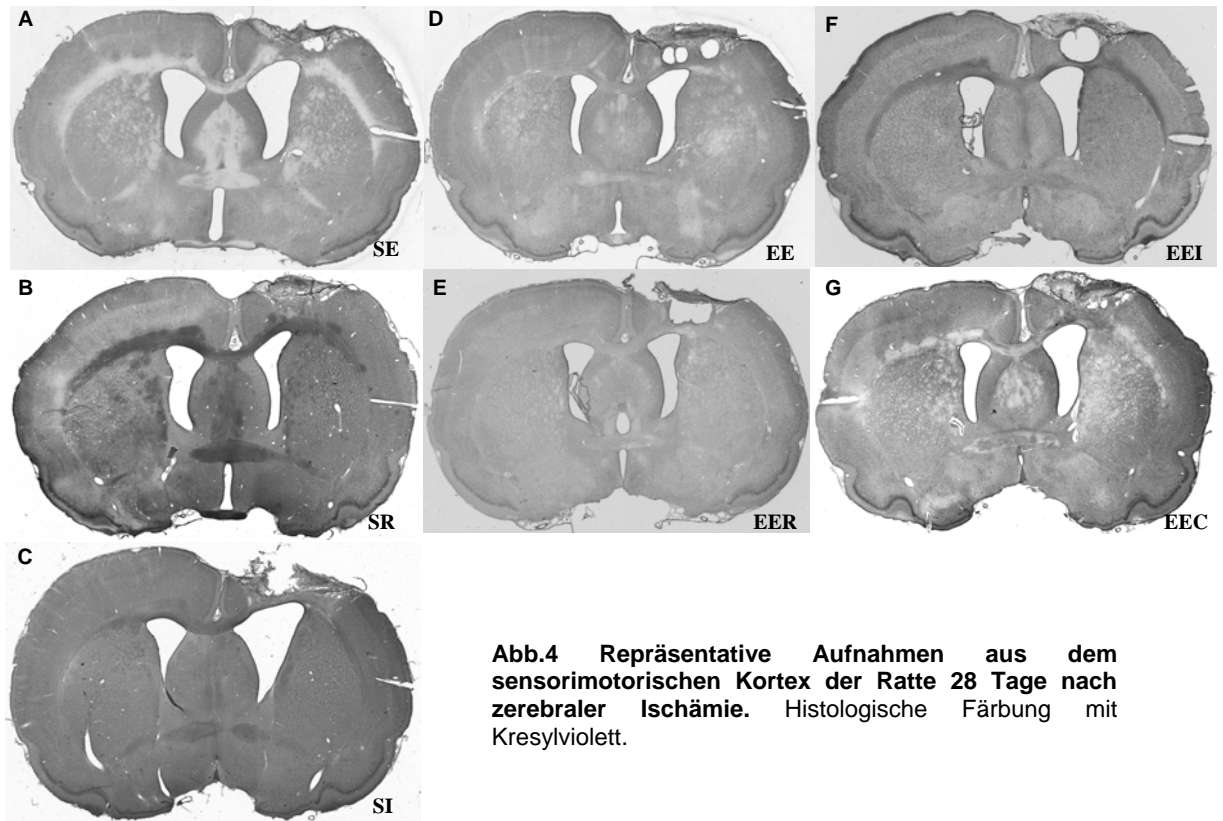
Aufgrund fehlender Unterschiede im postoperativen Verhalten zwischen den ursprünglich geordneten experimentellen Gruppen mit unterschiedlicher Läsionsgröße (siehe 2.4) und gleicher postoperativer Behandlung wurden die Tiere entsprechend der postoperativer Behandlung gepoolt: SE (Standard Environment), EE (Enriched Environment), SR (Standard+Reboxetin), SI (Standard+Indometazin), EER (Enriched Environment+Reboxetin), EEI (Enriched Environment+Indometazin) und EEC (Enriched Environment+Cipramil).

#### 3.1 Histologie

28 Tage nach Photothrombose im zerebralen Kortex zeigte sich klar eine lokale Infarzierung; dieses Gebiet war durch eine ringförmige gliale Narbe vom gesunden Gewebe getrennt (Abb.4). In den vier verschiedenen Serien wurden aufgrund der verwendeten Blenden und der zusätzlichen kombinierten Knochenverdünnung in den Serien 3 und 4 unterschiedlich große Ausmaße der ischämischen Infarkte gemessen (Tab.2). Der kortikale Infarkt der experimentellen Gruppen aus den Serien 1 und 2 war um ca. 40% erwartungsgemäß kleiner gegenüber dem der Serien 3 und 4 (Tab.2).

Gruppe	Infarkt-volumen (mm <sup>3</sup> )	Infarktausdehnung relative zu Bregma (mm)	betroffene kortikale Schichten	betroffene subkortikale Region
<b>Serie 1</b>				
S	9.08 (+.95)	3.70 bis -3.07	Schicht VI (n=8)	KK (n=1)
EE	11.26 (+0.64)	3.80 bis -3.37	Schicht VI (n=8)	KK (n=4)
EER	15.08 (+1.25)	4.20 bis -3.40	Schicht VI (n=8)	KK (n=6)
<b>Serie 2</b>				
EE	7.49 (+.54)	3.91 bis -1.69	Schicht V (n=2), 6 (n=5)	KK (n=1)
EER	8.39 (+.47)	3.99 bis -2.83	Schicht V (n=4), 6 (n=3)	
EEI	8.83 (+1.02)	3.95 bis -2.26	Schicht V (n=4), 6 (n=3)	
EEC	9.33 (+.83)	4.27 bis -3.57	Schicht V (n=4), 6 (n=3)	
<b>Serie 3</b>				
S	23.42 (+2.57)	4.03 bis -5.11	Schicht VI (n=6)	KK (n=5), Striatum (n=2)
EE	24.80 (+1.77)	4.08 bis -5.03	Schicht VI (n=8)	KK (n=6), Striatum (n=2)
EER	22.56 (+1.50)	3.01 bis -5.78	Schicht VI (n=7)	KK (n=6), Striatum (n=2)
EEI	20.71 (+2.00)	3.45 bis -5.30	Schicht VI (n=8)	KK (n=5), Striatum (n=2)
<b>Serie 4</b>				
S	21.58 (+1.46)	4.20 bis -4.48	Schicht VI (n=4)	KK (n=4), Striatum (n=1)
EE	23.51 (+1.22)	4.2 bis -4.51	Schicht VI (n=6)	KK (n=6), Striatum (n=1)
SR	26.09 (+4.73)	3.87 bis -5.32	Schicht VI (n=6)	KK (n=6), Striatum (n=4)
SI	29.76 (+3.48)	5.00 bis -4.65	Schicht VI (n=6)	KK (n=6), Striatum (n=2)
EEC	21.52 (+2.37)	3.87 bis -4.86	Schicht VI (n=6)	KK (n=6), Striatum (n=1)

**Tabelle 2.** Infarktvolumen. Ausmaß der Ischämie relativ zu Bregma (mm) und betroffene kortikale sowie subkortikale Strukturen. KK Korpus kallosum



**Abb.4** Repräsentative Aufnahmen aus dem sensorimotorischen Kortex der Ratte 28 Tage nach zerebraler Ischämie. Histologische Färbung mit Kresylviolett.

### 3.2 Greiferfolg

Unter normalen Bedingungen wurden zwischen 38 und 48 % der angebotenen Pellets gegriffen (Abb.5B-F). Die Baseline der untereinander verglichenen experimentellen Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede. In jeder experimentellen Gruppe fiel die Erfolgsquote im Greifen nach zerebraler Ischämie zunächst deutlich ab. Sichtliche Verbesserungen fanden vor allem in den ersten 5 bis 7 postoperativen Tagen statt (Abb.5B - F). Zum einen wurde beim Vergleich zwischen den einzelnen experimentellen Gruppen der gesamte postoperative Zeitraum verglichen, oder eine Zweiteilung wurde vorgenommen, wobei die Tage 3 bis 13 den ersten und die Tage 14 bis 28 den zweiten Abschnitt repräsentierten. Die Entwicklung und Etablierung unterschiedlich erfolgreicher kompensatorischer Bewegungsstrategien kann sich im postoperativen Greiferfolg widerspiegeln, somit könnten mögliche Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen durch diese Zweiteilung deutlicher herauskristallisiert werden als beim Vergleich des gesamten postoperativen Zeitraumes.

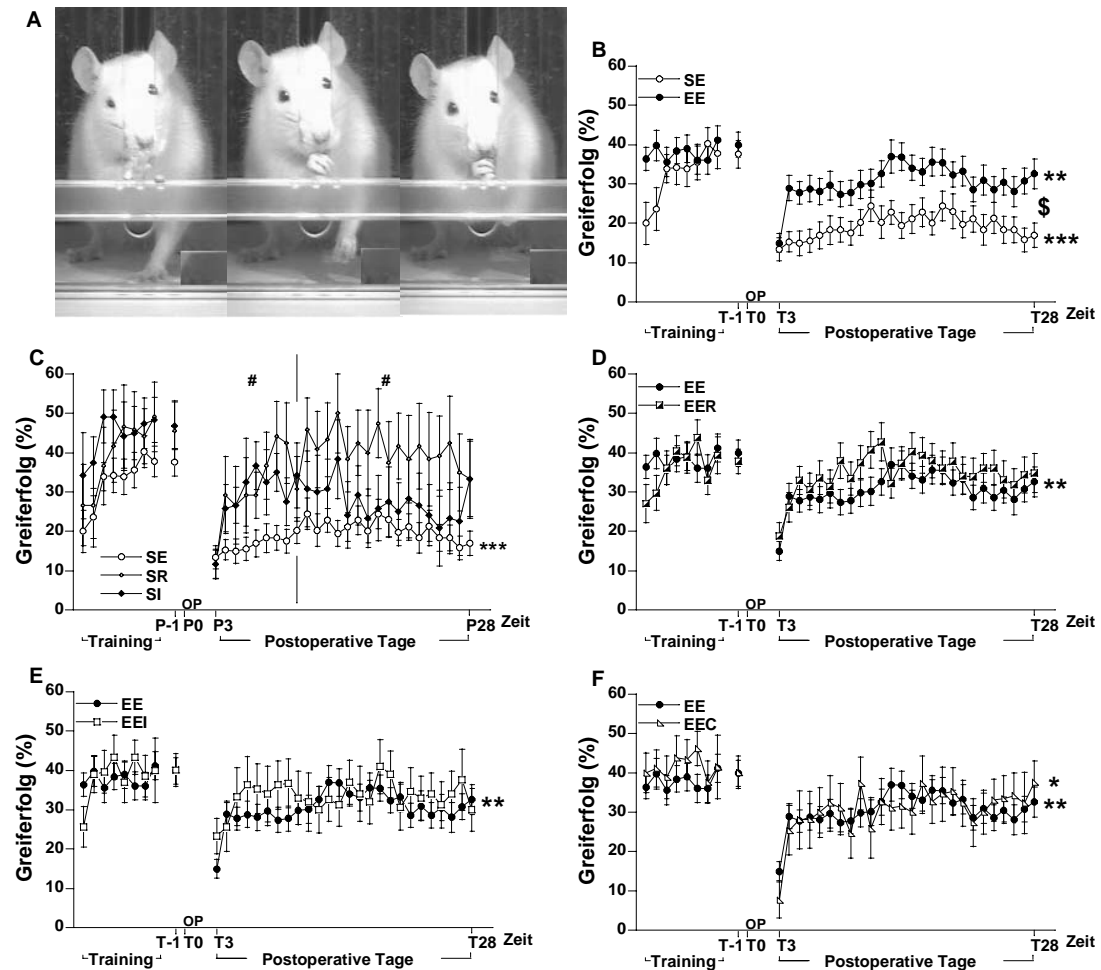
Eine Standardhaltung unter NaCl-Applikation nach Photothrombose führt zu einem permanent signifikant verschlechterten postoperativen Greiferfolg im Mittel von 20 % im Vergleich zu einem Baselinewert von 38 % (Abb.5B,C). Wurde die Standardhaltung unter Reboxetinbehandlung durchgeführt, betrug der postoperative Greiferfolg im Mittel 38 %, und zeigte keinen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert von 45 % (Abb.5C). Eine Indometazinbehandlung führte ebenso zu einer Verbesserung des postoperativen Greiferfolgs, welcher nicht dauerhaft aufrechterhalten werden konnten. Einen signifikanten Unterschied zwischen dem Ausgangswert von 50 % und dem postoperativen Mittelwert von 33 % gab es nicht (Abb.5C). Signifikante Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen ohne und mit medikamentöser Behandlung konnten nicht gezeigt werden. Die medikamentös behandelten Tiere (Reboxetin, Indometazin) zeigten lediglich eine Tendenz zu einer signifikanten Verbesserung, verglichen zur NaCl-Applikation. Wurde jedoch, wie oben beschrieben, die postoperativen Phase zweigeteilt, und der erste und zweite Teil der postoperativen Phase zwischen den experimentellen Gruppen verglichen, zeigte sich zwischen Tieren die Reboxetin appliziert bekamen, in beiden Phasen signifikante Unterschiede zu Tieren unter NaCl-Applikation (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0,05$ , Signifikanzen).

Eine postoperative Haltung im Enriched Environment förderte eine Verbesserung des postoperativen Greiferfolges, jedoch zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen dem postoperativen Mittel von 31 % und dem Ausgangswert von 40% (Abb.5B,D-F). Wurde zusätzlich eine Reboxetinbehandlung durchgeführt, betrug der postoperative Greiferfolg im Mittel 35 %, und zeigte keinen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert von 38 % (Abb.5D). Eine Behandlung mit Indometacin führte ebenso zu einer Verbesserung des Greiferfolgs, einen signifikanten Unterschied zwischen dem postoperativen Mittelwert von 34 % und dem Ausgangswert von 40% gab es nicht (Abb.5E). Tiere, welche im Enriched Environment mit Cipramil behandelt wurden, verbesserten ihren postoperativen Greiferfolg deutlich, offenbarten aber doch einen signifikanten Unterschied zwischen dem postoperativen Mittel von 31 % und dem Ausgangswert von 40 % (Abb.5F). Signifikante Unterschiede zwischen den NaCl-Tieren und den medikamentös behandelten Tieren im Enriched Environment konnten nicht gezeigt werden (Abb.5D-F).

Ein Vergleich der Haltungsbedingungen (S vs. EE) unter NaCl-Applikation offenbarte einen deutlichen signifikanten Unterschied zwischen diesen zwei Gruppen (Abb.5B). So konnten Tiere im Standardkäfig lediglich einen postoperativen Mittel von 20 % erreichen, im Vergleich zu 31 % im Enriched Environment, bei ähnlichen Ausgangswerten (Abb.5B).

Vergleicht man die verschiedenen medikamentösen Behandlungen untereinander, zeigte sich sowohl im Standardkäfig wie auch im Enriched Environment kein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen experimentellen Gruppen mit gleicher postoperativer Haltung (Abb.5.C-F), auch nicht bei einer Zerteilung der postoperativen Phase.

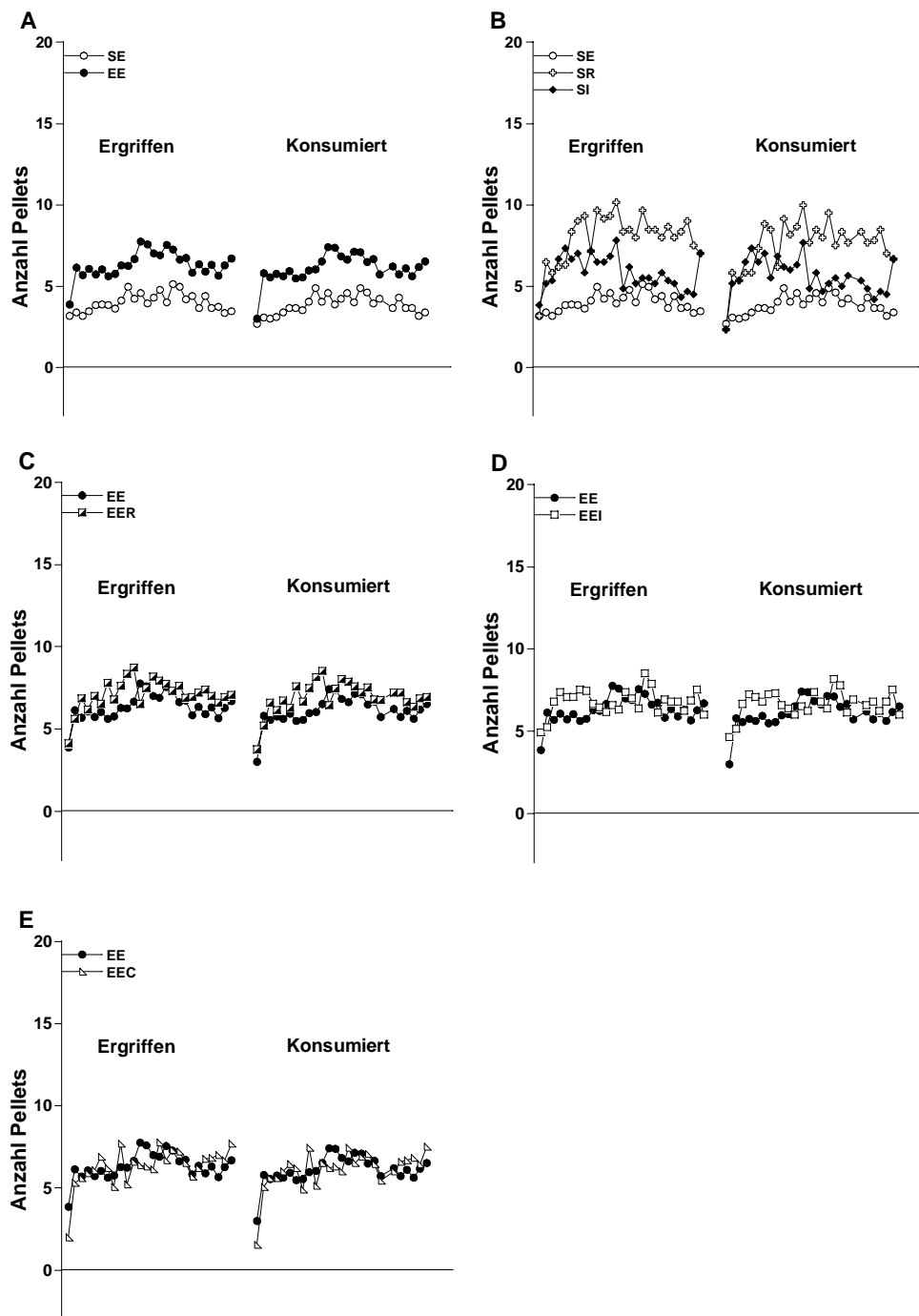




**Abb.5 Greiferfolg nach zerebraler Ischämie im sensorimotorischen Kortex der Ratte.** Graphische Darstellung erfolgreicher Griffe (%) durch die bevorzugte Vorderextremität vor der Läsion (Baseline) und postoperativer Zeitverlauf für alle experimentellen Gruppen. Abbildung 5A illustriert einen Teil des Bewegungsmusters, und zeigt links den Beginn der Pronation der Greifhand über dem Pellet, mittig das Zugreifen und rechts den ersten Teil der Rückzugsbewegung zum Pelletkonsum. Im Standardkäfig fand eine deutliche Verbesserung des Greiferfolges nur unter der Applikation von Reboxetin und Indometazin statt (5C), dabei wirkte Reboxetin verlässlicher. Eine Haltung im Enriched Environment bewirkte eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum Standardkäfig (5B). Die Kombination aus Enriched Environment und medikamentöser Behandlung zeigte in allen Gruppen eine deutliche Verbesserung im Greiferfolg (5D-F). Tiere, welche Cipramil appliziert bekamen, zeigten jedoch über den gesamten postoperativen Zeitraum keine Rückkehr zu ihrem Ausgangswert (5F). Details im Text. SE (Standard Environment), EE (Enriched Environment), SR (Standard+Reboxetin), SI (Standard+Indometazin), EER (Enriched Environment+Reboxetin), EEI (Enriched Environment+Indometazin) und EEC (Enriched Environment+Cipramil). \* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  vs. Baseline; \$ SE vs. EE; #  $p < 0.05$  SE vs. SR, nach Zweiteilung der postoperativen Phase.

### **3.3 Phasen der Greifbewegung**

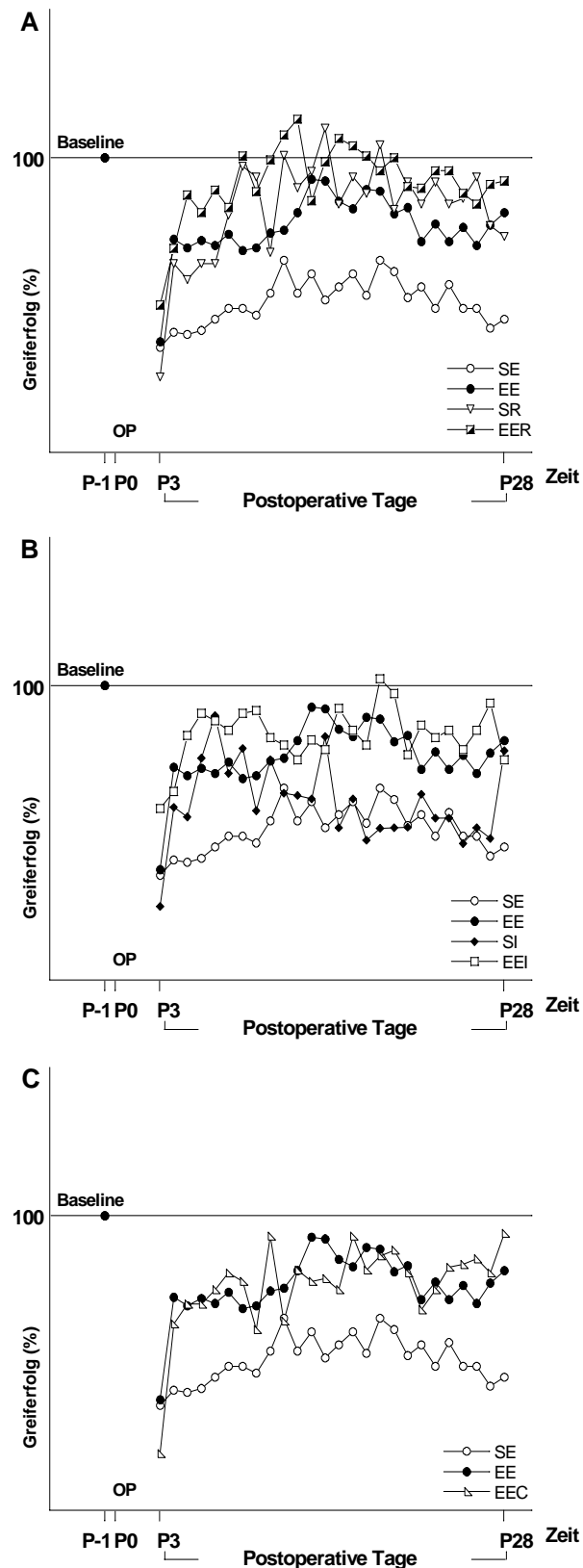
Die Phasen der Greifbewegung umfassen 1) die Hinbewegung der Greifhand zum Pellet, 2) die eigentliche Greifbewegung der Hand zum Ergreifen des Pellets und 3) die Rückföhrbewegung der Greifhand zum Körper, um das ergriffene Pellet zu konsumieren. In Abbildung 6 wird dargestellt, wie viele der zunächst ergriffenen Pellets tatsächlich in den Mund transportiert werden konnten. Dabei fiel auf, dass unabhängig von der Haltung oder medikamentösen Behandlung alle Tiere in 90 % bis 100 % der Fälle das gegriffene Pellet bis zum Konsum föhren konnten (Abb.6 A,B,C,D,E).



**Abb.6 Phasen der Greifbewegung nach zerebraler Ischämie im sensorimotorischen Kortex der Ratte.** Anzahl der nach erfolgreicher Ergreifung korrekt zum Mund geführten Pellets (Anzahl) im postoperativen Zeitgang für alle experimentellen Gruppen. Beachte unabhängig vom letztendlichen Greiferfolg gelangen fast alle Pellets, die zunächst ergriffen wurden, auch in korrekter Weise zum Mund. Details im Text. SE (Standard Environment), EE (Enriched Environment), SR (Standard+Reboxetin), SI (Standard+Indometazin), EER (Enriched Environment+Reboxetin), EEI (Enriched Environment+Indometazin) und EEC (Enriched Environment+Cipramil).

### **3.4 Postischämischer Greiferfolg in Abhängigkeit therapeutischer Maßnahmen**

Die Mittelwerte des Greiferfolges im postoperativen Zeitraum gegenüber der auf 100 % normierten Baseline für die Behandlung der Tiere mit Reboxetin (Abb.7A), Indometazin (Abb.7B) und Cipramil (Abb.7C) im Standardkäfig bzw. Enriched Environment. Der Kurvenverlauf unter Standardbedingungen (SE) dient zur Kontrolle. Offensichtlich profitieren alle Tiere von einer postoperativen Haltung im Enriched Environment oder Applikation von Reboxetin, Indometazin und Cipramil. Eine Kombination von Reboxetin im Enriched Environment steigert den Greiferfolg am effektivsten. Die Behandlung der Tiere mit Cipramil im Enriched Environment brachte keinen Vorteil verglichen zu einer NaCl-Applikation unter gleichen Haltungsbedingungen. Die entzündungshemmenden Eigenschaften von Indometazin lassen sich nur bei Haltung im Enriched Environment zur effektiven permanenten Funktionsverbesserung nutzen. Für Statistik Berechnungen vergleiche 3.2 Greiferfolg bzw. Abb. 5.



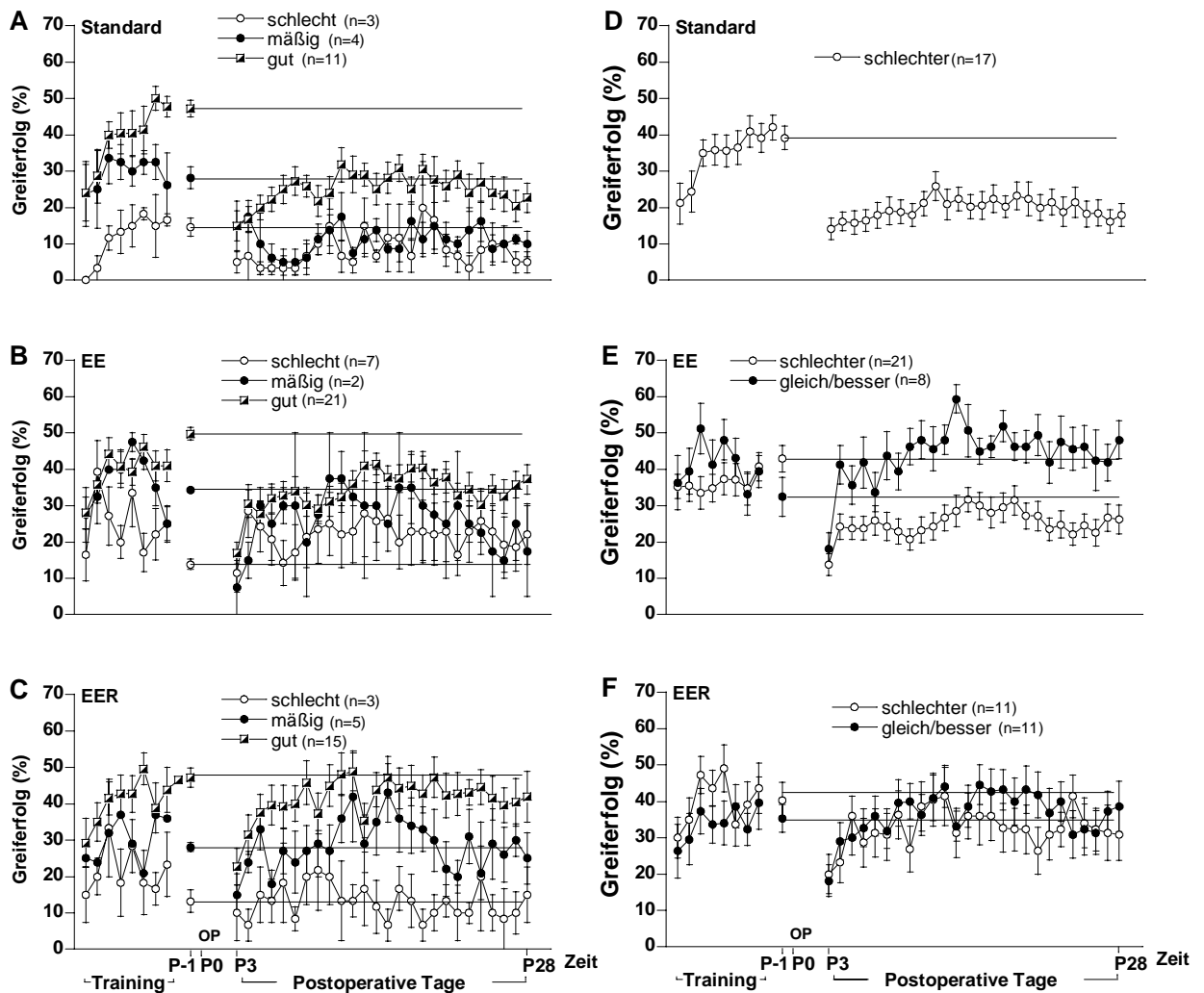
**Abb.7 Postischämischer Greiferfolg in Abhängigkeit therapeutischer Maßnahmen.** Dargestellt sind die Mittelwerte des Greiferfolges im postoperativen Zeitraum gegenüber der auf 100 % normierten Baseline für die Behandlung der Tiere mit Reboxetin (A), Indometazin (B) und Cipramil (C) im Standardkäfig bzw. Enriched Environment. Der Kurvenverlauf unter Standardbedingungen (SE) dient zur Kontrolle. Offensichtlich profitieren alle Tiere von einer postoperativen Haltung im Enriched Environment oder Applikation von Reboxetin, Indometazin und Cipramil. Eine Kombination von Reboxetin im Enriched Environment steigert den Greiferfolg am effektivsten (A). SE (Standard Environment), EE (Enriched Environment), SR (Standard+Reboxetin), SI (Standard+Indometazin), EER (Enriched Environment+Reboxetin), EEI (Enriched Environment+Indometazin) und EEC (Enriched Environment+Cipramil).

### **3.5 Greiferfolg in Abhängigkeit des Ausgangsniveaus**

Die Analyse des individuellen Greiferfolges vor zerebraler Ischämie hat gezeigt, dass es unter den Tieren verschieden gute Lerner gibt. Tiere, die schlecht lernen, sind in der Regel nicht fähig, mehr als 20 % der angebotenen Pellets erfolgreich zu ergreifen. Der Greiferfolg der durchschnittlichen Lerner bewegt sich zwischen 20 und 35 %. Tiere, welche gut lernen, ergreifen in der Regel mehr als 35 % der ihnen angebotenen Pellets. Der Greiferfolg nach dem ischämischen Insult scheint deutlich differenziert und abhängig zu sein von den präoperativen Ausgangswerten. Am deutlichsten profitieren gute Lerner von der Kombination einer Reboxetin-Applikation und Enriched Environment (Abb.8A-C).

### **3.6 Greiferfolg in Abhängigkeit des postoperativen Erfolges**

Die Analyse des Greiferfolges nach zerebraler Ischämie hat gezeigt, dass die Tiere unterschiedlich gut mit den hervorgerufenen Beeinträchtigungen umgehen konnten (Abb.8D-F). Es gab zum einen Tiere, bei denen sich die Beeinträchtigung dauerhaft auf den Greiferfolg niederschlug (Abb.8D-F), zum anderen aber auch Tiere, welche ihr Ausgangsniveau wiedererlangen oder sogar übertreffen konnten (Abb.8E,F). Insbesondere Tiere, welche dauerhaft im Standardkäfig gehalten wurden, behielten über den gesamten postoperativen Zeitraum Defizite bei (Abb.8D). Dagegen konnten 27% der Tiere, die im Enriched Environment gehalten wurden, ihren Greiferfolg mindestens auf das Ausgangsniveau zurückführen (Abb.8E). Am meistens profitierten Tiere nach einem ischämischen Insult von einer kombinierten Behandlung zwischen Reboxetin-Applikation und EE. Dabei gelang es 50% aller Tiere, den Greiferfolg zum Ausgangsniveau zurückzubringen oder sogar zu steigern (Abb.8F).

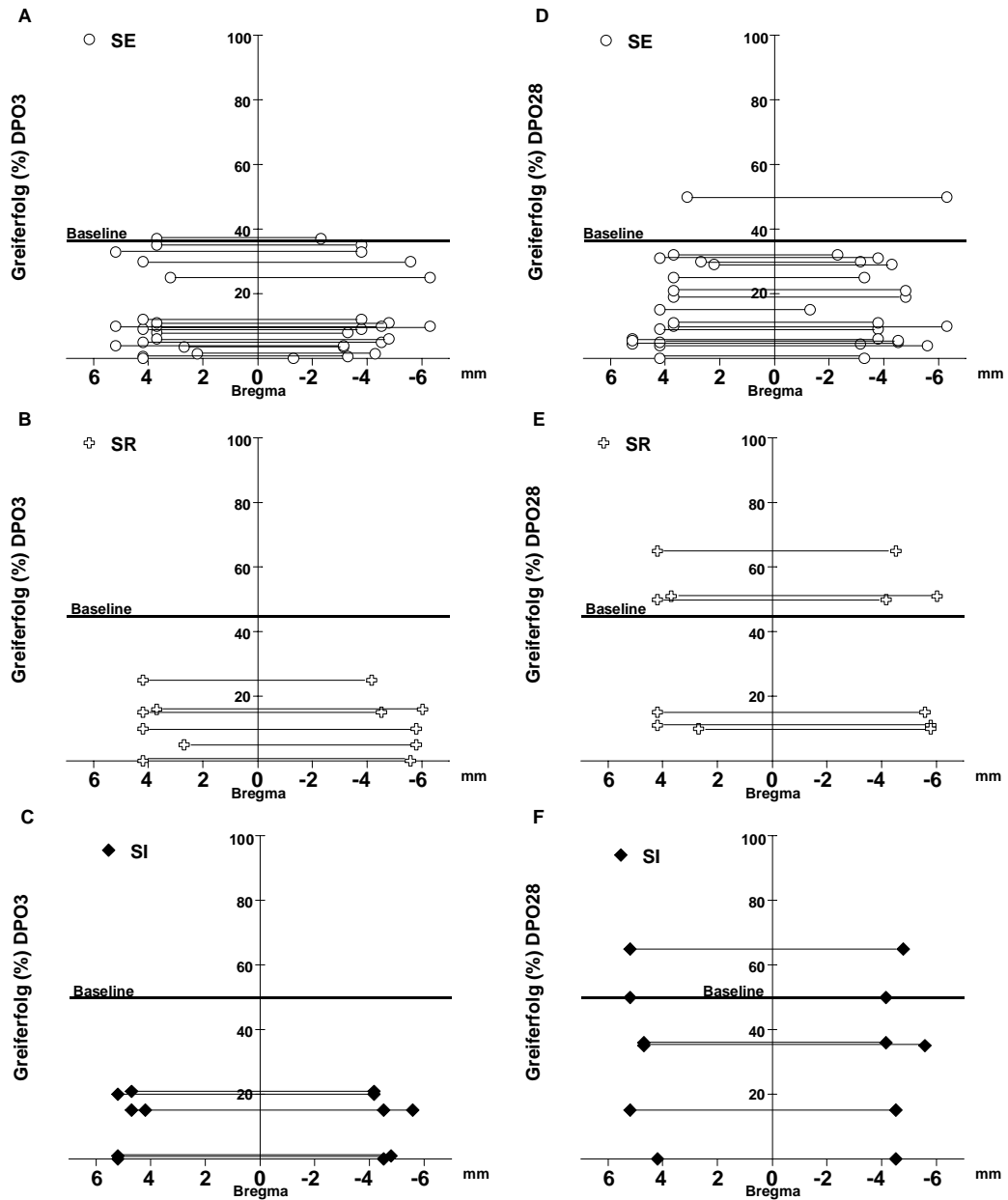


**Abb.8 Greiferfolg nach zerebraler Ischämie im sensorimotorischen Kortex der Ratte.** Dargestellt sind zwei Aspekte des Greiferfolges übergreifend den experimentellen Gruppen unabhängig der Größe des zerebralen Infarkts. 7 A-C klassifiziert die Tiere entsprechend dem individuellen Lernerfolg/Greiferfolg zur Baseline in schlechte Lerner (bis 20 %), mäßige Lerner (20 – 35 %) und gute Lerner (über 35 %). Der post-ischämische Greiferfolg scheint in beeindruckender Weise abzuhängen vom Ausgangsniveau. EE steigert den Greiferfolg für mäßig erfolgreiche Lerner (Abb.7B), von einer Kombination aus einer Reboxetin-Applikation und EE profitieren die guten Lerner erheblich (Abb.7C), mehr noch: nur diese kombinierte Behandlungsmethode verhilft guten Lernern dazu das Ausgangsniveau des Greiferfolges wiederzuerlangen (Abb.7A-C). 7 D-F klassifiziert die Tiere unabhängig von der Läsionsgröße entsprechend dem individuellen postischämischen Greiferfolg und legt den Einfluß der Habitatsbedingungen offen. Danach zeigen alle Tiere unter Standardhaltung anhaltende Defizite im Greiferfolg (Abb.7D). Im EE erreichen ca. 27% der Tiere das Ausgangsniveau (Abb.7E), bei kombinierter Behandlung von Reboxetin-Applikation und EE sogar 50 % (Abb.7F). SE (Standard Environment), EE (Enriched Environment) und EER (Enriched Environment+Reboxetin).

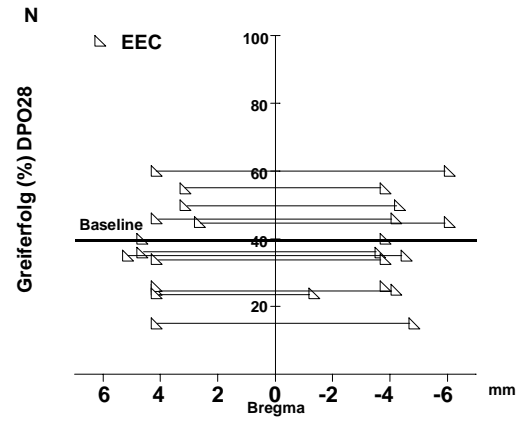
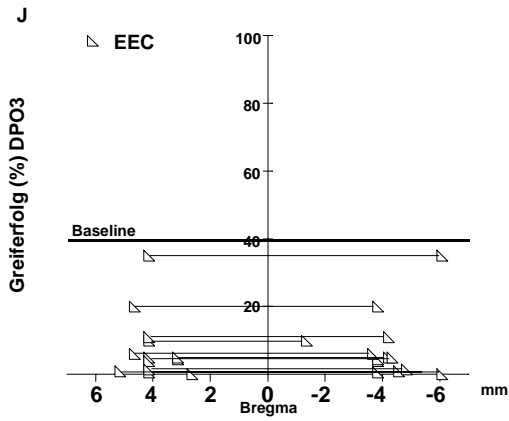
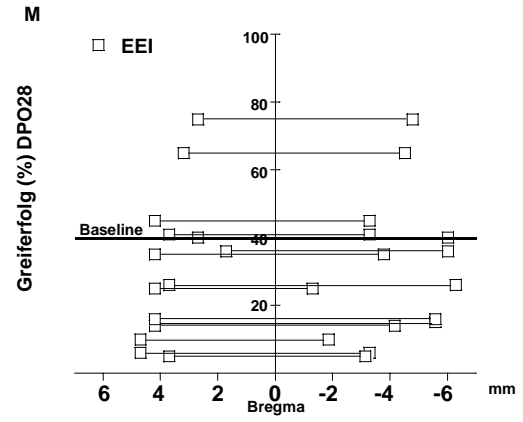
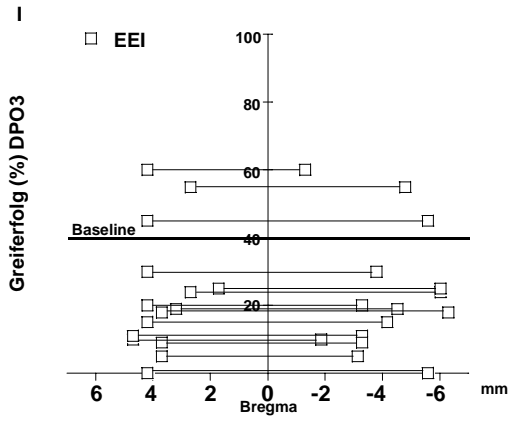
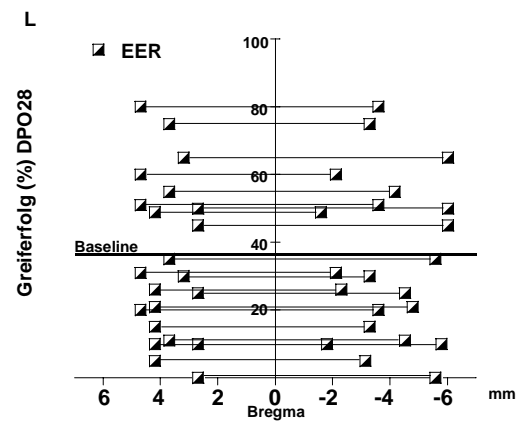
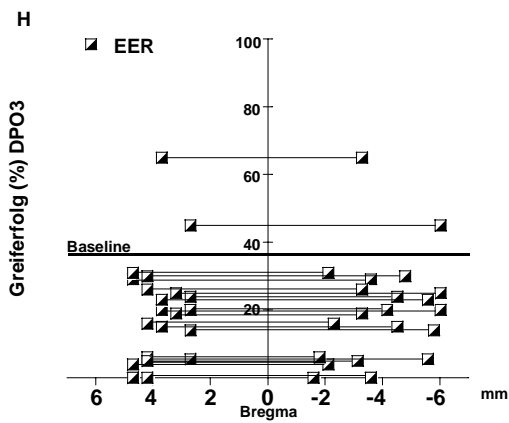
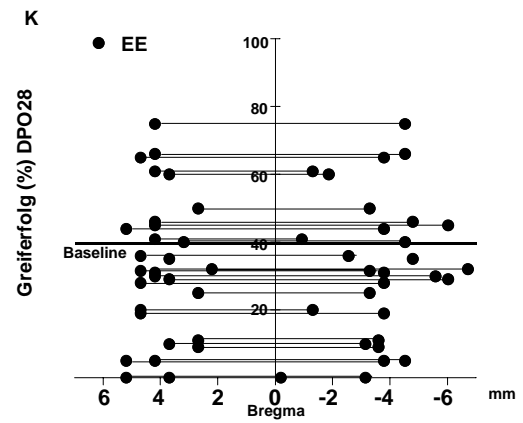
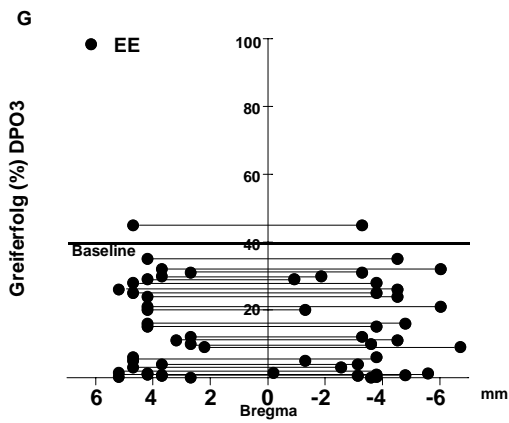
### **3.7 Greiferfolg und Infarktlokalisierung**

Es wurde kein direkter Zusammenhang zwischen dem post-ischämischen Greiferfolg und der Infarktgröße bzw. seiner genauen Lokalisation gefunden. Der Erfolg der einzelnen Behandlungsansätze (SE, SR, SI, EE, EER, EEI, EEC) spiegelt sich am postoperativen Tag 28 wider (Abb.9) und bleibt unabhängig von der Läsionsgröße.



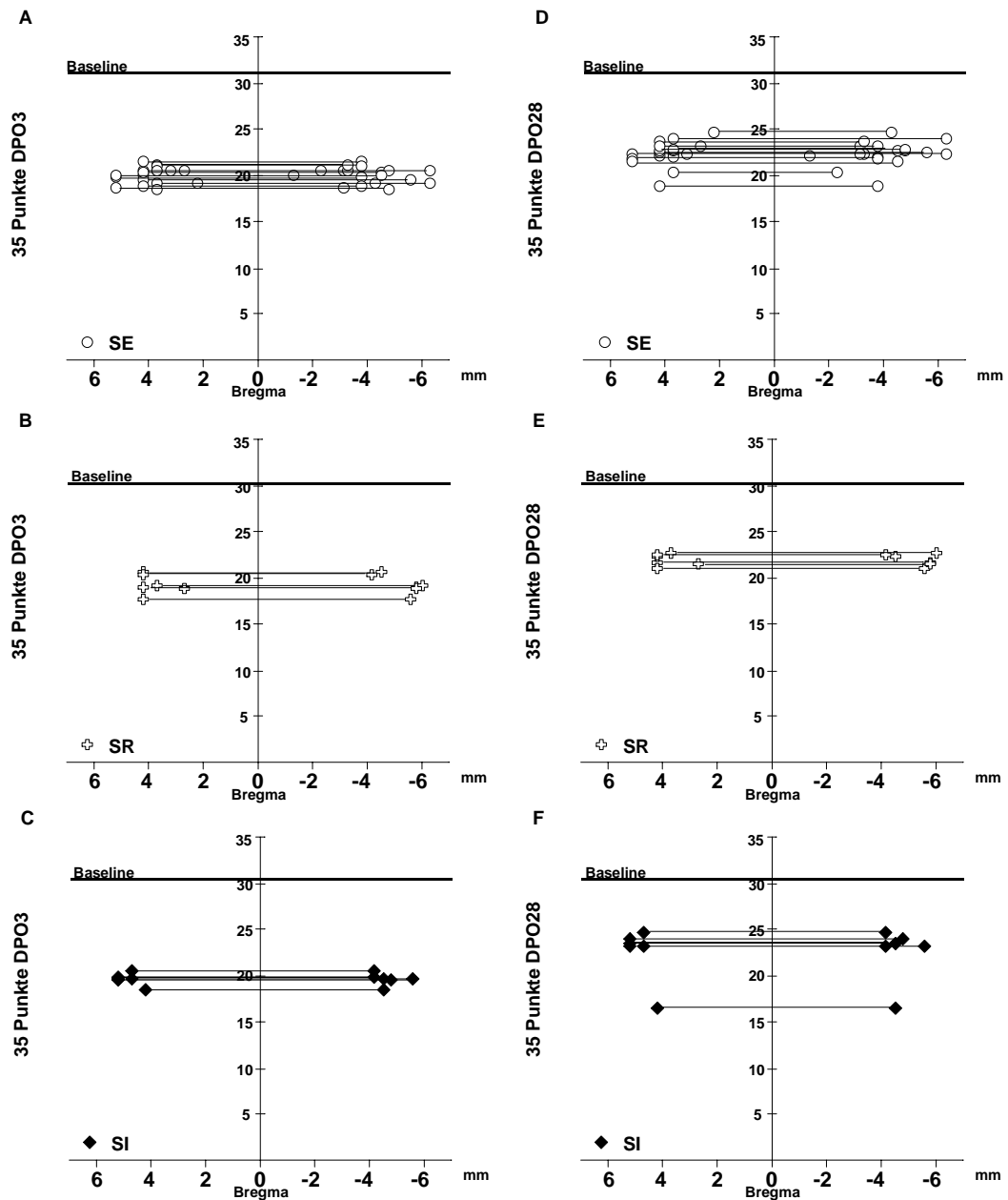


**Abb.9 Greiferfolg in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Läsion. Dargestellt sind Messungen am 3 und 28 postoperativen Tag.** Deutlich wird hier, dass der individuelle Greiferfolg nicht unmittelbar vom Ausmaß oder der Lokalisation der Ischämie abhängig war. Auch die Verbesserung der Defizite verlief unabhängig der Größe und Lage der ischämie. SE (Standard Environment), SR (Standard+Reboxetin), SI (Standard+Indometazin), EE (Enriched Environment), EER (Enriched Environment+Reboxetin), EEI (Enriched Environment+Indometazin), EEC (Enriched Environment+Cipramil). Fortsetzung siehe Seite 52.

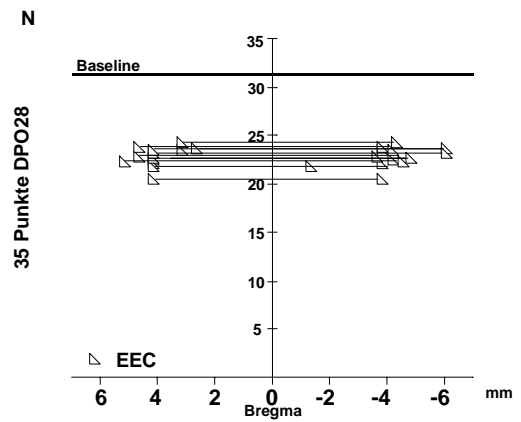
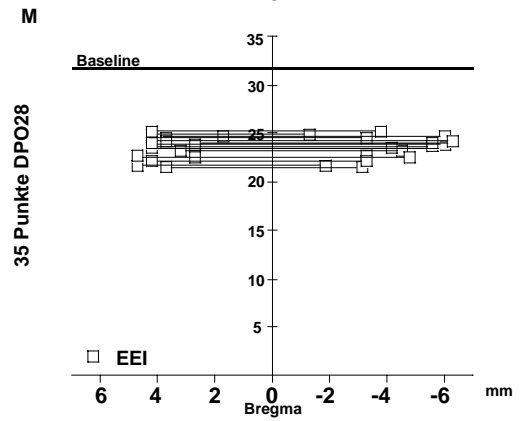
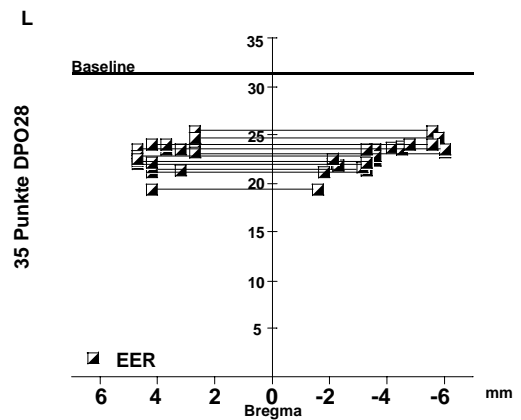
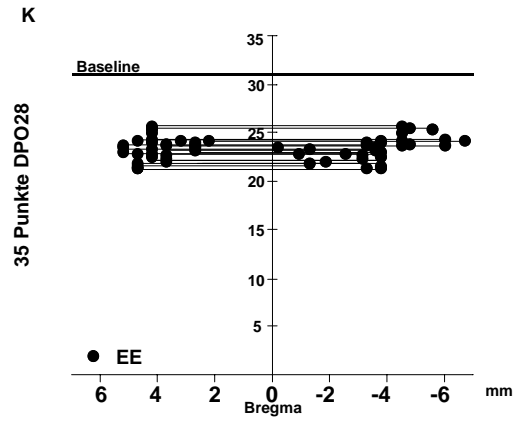
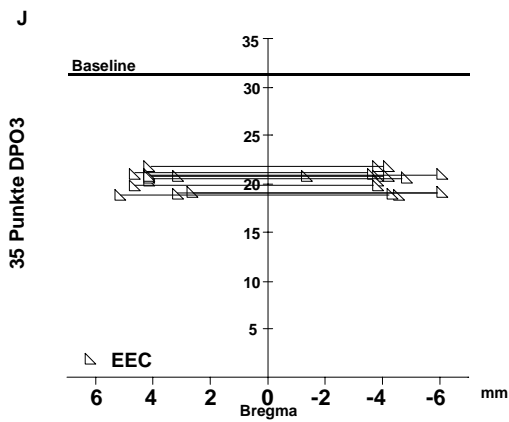
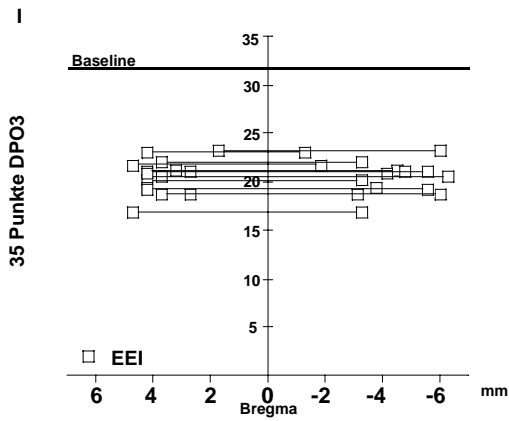
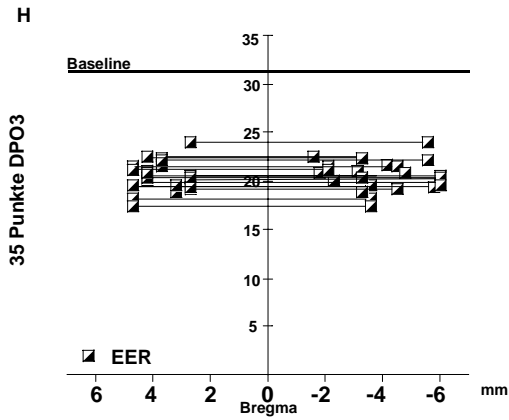
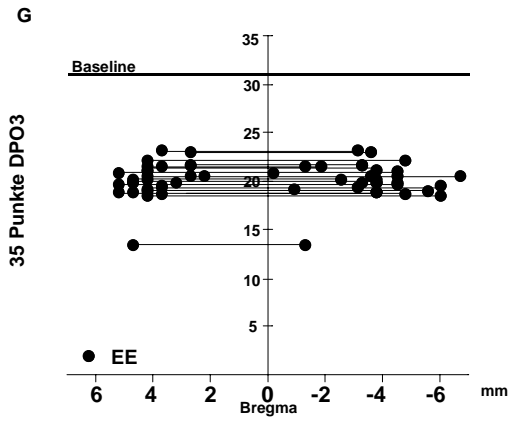


### **3.8 Funktionelle motorische Beeinträchtigung und Infarktlokalisation**

Es wurde kein direkter Zusammenhang zwischen dem post-ischämischen Funktionsbeeinträchtigung und der Infarktgröße bzw. seiner genauen Lokalisation gefunden. Der Erfolg der einzelnen Behandlungsansätze (SE, SR, SI, EE, EER, EEI, EEC) spiegelt sich nicht in einer deutlich gesteigerten funktionellen Restitution beeinträchtigter motorischer Funktionen am 28. postoperativen Tag wider (Abb.10) und bleibt unabhängig von der Läsionsgröße.



**Abb.10 Funktionelle Beeinträchtigung in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Läsion. Dargestellt sind Messungen am 3 und 28 postoperativen Tag.** Deutlich wird hier, dass das individuelle motorische Defizit nicht unmittelbar vom Ausmaß oder der Lokalisation der Ischämie abhängig war. Auch die funktionelle Restitution beeinträchtigter motorischer Funktionen verlief unabhängig der Größe und Lage der Ischämie. SE (Standard Environment), SR (Standard+Reboxetin), SI (Standard+Indometazin), EE (Enriched Environment), EER (Enriched Environment+Reboxetin), EEI (Enriched Environment+Indometazin), EEC (Enriched Environment+Cipramil). Fortsetzung siehe Seite 55.



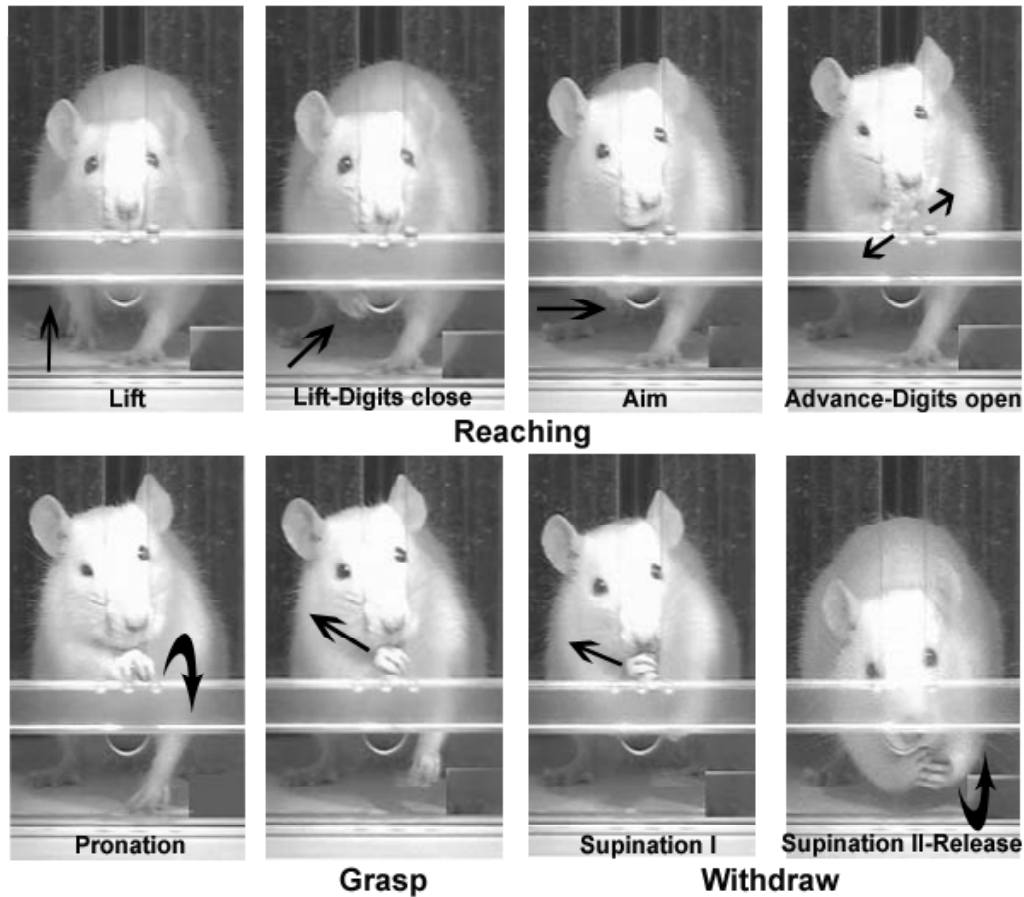
### 3.9 Bewegungsmuster

Für die qualitative Bewertung der Greifbewegung wurden Videoaufnahmen vor der zerebralen Ischämie und am 3., 7., 14., 21. und 28. postoperativen Tag analysiert. Die Ausgangswerte (Baseline) der experimentellen Gruppen offenbarten geringfügige Abnormalitäten in den einzelnen Bewegungsanteilen (Abb.12). Sie zeigten sich insbesondere beim Positionieren des Körpers vor dem Pellet, beim Abspreizen und Anziehen des Ellenbogens, beim Pronieren der Greifhand über dem Pellet, teilweise beim Ergreifen des Pellets und bei der Zuführung des Pellets zum Mund und dessen Freigabe zum Konsum.

Die post-ischämische Analyse zeigte signifikante Beeinträchtigungen in den Armbewegungen kontralateral zur Läsion in allen experimentellen Gruppen und über den gesamten postoperativen Zeitraum hinweg (Abb.12; Signifikanzen nicht gezeigt). Dabei fiel auf, dass die starke initiale Beeinträchtigung von DPO 3 innerhalb weniger Tage deutlich verbessert wurde, und Beeinträchtigungen des Bewegungsmusters bleiben auf etwa dem gleichen Niveau bleiben (Abb.12).

Tiere aus allen experimentellen Gruppen zeigten eine veränderte Positionierung des Körpers vor dem präsentierten Pellet. Um die Greifhand durch den Spalt zu strecken, nahmen die Tiere einen spitzeren Winkel zum Brett ein, auf dem die Pellets präsentiert wurden. So umgingen die Tiere das Abspreizen des Ellenbogens bei der Pronation der Greifhand über dem Pellet und zeigten eine veränderte Gewichtsverlagerung während des Griffes. Deutliche Schwierigkeiten ergaben sich überdies beim Pronieren der Greifhand über dem Pellet, beim Ergreifen des Pellets und bei der Zuführung des Pellets zum Mund, insbesondere beim Abspreizen und Anziehen des Ellenbogens von und zur Körpermitte. An dieser Stelle reagierten die Tiere entweder mit einer leichten Oberkörperdrehung nach lateral oder einem Hochziehen der Schulter. Weiterhin beeinträchtigt waren rotierende Armbewegungen, welche benötigt werden, um das Pellet direkt unter der Mundöffnung zu positionieren. Stattdessen verhalf eine Gewichtsverlagerung dazu, die Greifhand noch auf dem Brett, auf dem das Pellet lag, zu drehen. Oder aber die Tiere verlagerten ihren Oberkörper so tief, dass sie mit den Armen den Boden berührten, um durch Gewichtsverlagerung die Handfläche mit dem Pellet zur Mundöffnung zu drehen. Die Tiere setzten auch die gesunde Extremität zum Abstützen an der Wand ein und erreichten eine stabilere Körperhaltung mit erhöhtem Oberkörper.

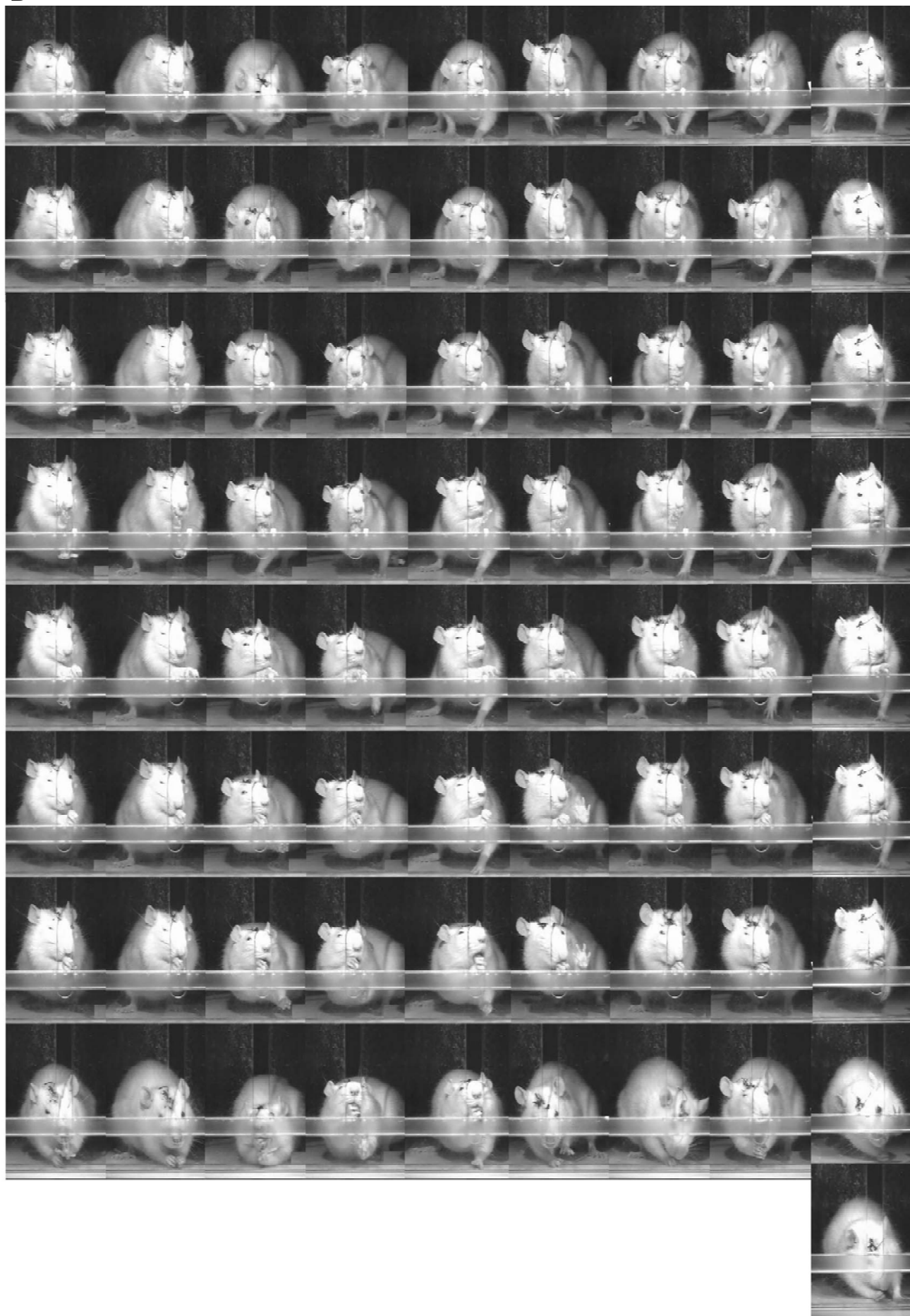
A



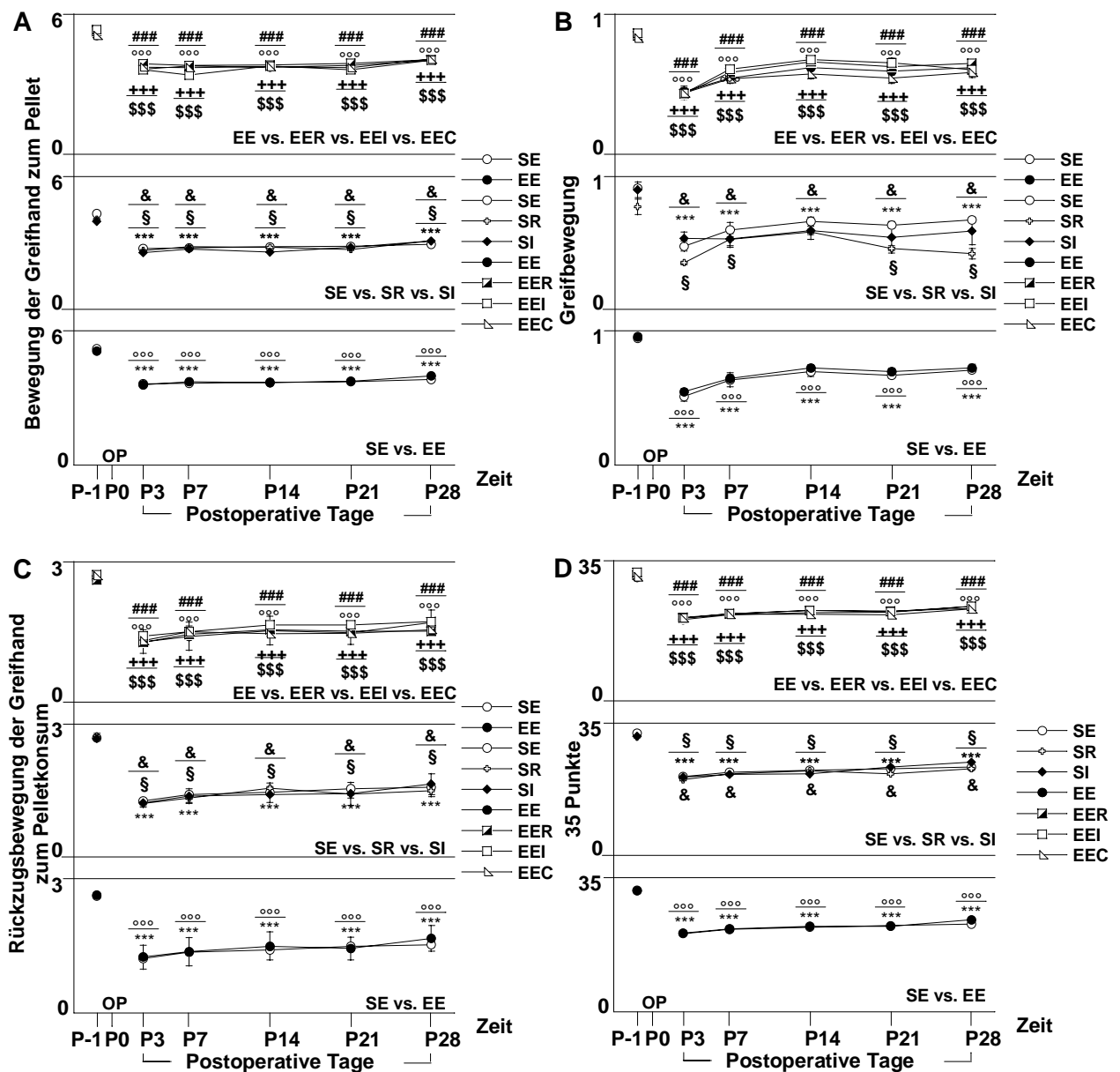
**Abb.11 A Normale Greifbewegung.** Das Hochziehen (*Lift*) schließt das Heben der Vorderpfote und Supinieren der Pfote ein, so dass die Handfläche nach innen zeigt und die Finger mit der Mediansagittale des Körpers eine Linie bilden. Beim Zielen (*Aim*) bewegt sich der Ellenbogen zur Mittellinie, während die Finger ihre Position beibehalten. Das Annähern (*Advance*) der Vorderextremität wird durch eine Schulterbewegung ermöglicht, dabei werden die Finger geöffnet und die Pfote teilweise proniert. Die Pronation (*Pronation*) wird erreicht durch das Abspreizen des Ellenbogens und einer Rotation um das Handgelenk. Im Griff (*Grasp*) schließen sich die Finger um das Futterpellet, danach folgt eine Flexion des Handgelenkes, um das Futterpellet anzuheben. Die anschließende Supination ist zweistufig, zuerst wird die Pfote zur Mittellinie supiniert, damit sie durch den Spalt zurückgezogen werden kann. Dann wird die Pfote nochmals supiniert, um das Pellet freizugeben. Beachte, dass Kopf und Körper während des Griffes kaum bewegt werden. Eine Ausnahme bildet die Kopfbewegung vor dem eigentlichen Griff, die die Nase beim Riechen des Pellets (Ortung) unterstützt. Dann wird der Oberkörper gehoben, um der Pfote das Vorrücken zu erlauben. Die Pfeile kennzeichnen die Bewegungen. Abbildung modifiziert nach Whishaw et al., 2000.

**B Kompensatorisches Bewegungsmuster beim Greifen.** Individuelles kompensatorisches Bewegungsmuster nach zerebraler Ischämie, dargestellt für neun Tiere. Beachte, die unterschiedliche Positionierung, und hier vor allem die entsprechende Körperhaltung sowie Körperausrichtung, jedes Tieres zum Greifobjekt. Das gezeigte kompensatorische Bewegungsmuster wird von der Ausrichtung des Körpers zum Greifobjekt stark beeinflusst, und charakterisiert somit die Bewegung von vornherein. Teilweise sind die Tiere dazu gezwungen, die nicht betroffene Extremität, oftmals während des kompletten Greifvorgangs als Stütze zu verwenden. Waren die Tiere fähig das Pellet zu ergreifen, können im Beeinträchtigungszustand Kompensationsbewegungen des Oberkörpers folgen, um die Vorderextremität und somit das Pellet, in die Greifbox zum Körper befördern zu können. Rotationen um die Körperachse und stark "übertriebene" laterale und vertikale Oberkörperbewegungen können beobachtet werden. Sind die Tiere nicht dazu in der Lage, mit der beeinträchtigten Extremität, das Pellet direkt zum Mund zum Konsum zu befördern, wird der Oberkörper meist erniedrigt um die betroffene Extremität durch Gewichtsverlagerung drehen zu können. Oftmals ist jedoch eine zu Hilfenahme der nicht betroffenen Extremität nötig, um das gegriffene Pellet dem Konsum zuführen zu können. Desweiteren werden die Nase sowie die Zunge verwendet um das gegriffene Pellet aus der Greifhand zu befreien und letztlich zu konsumieren.

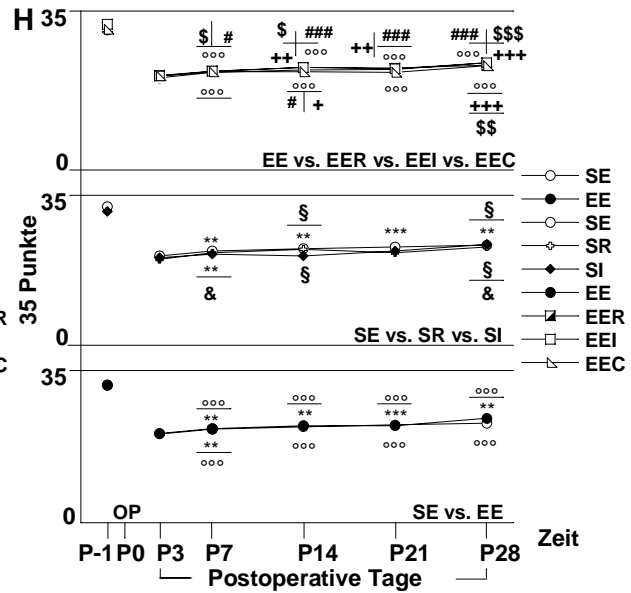
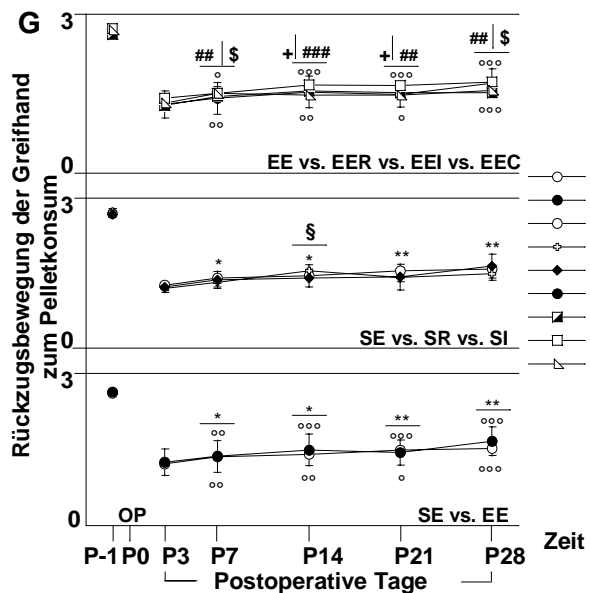
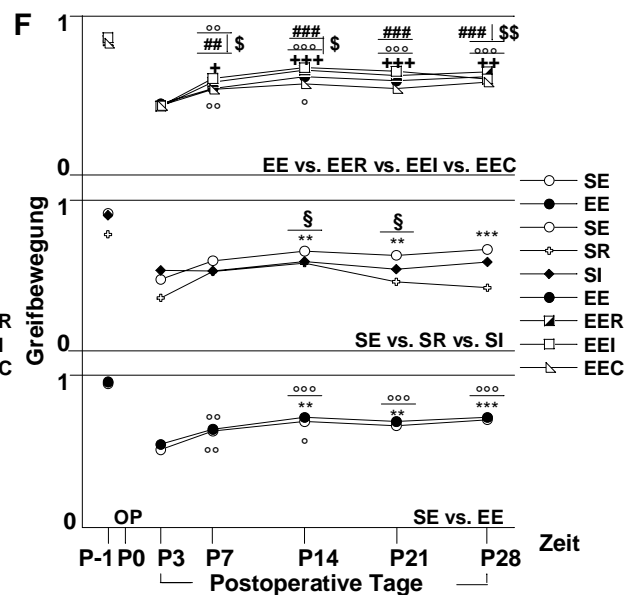
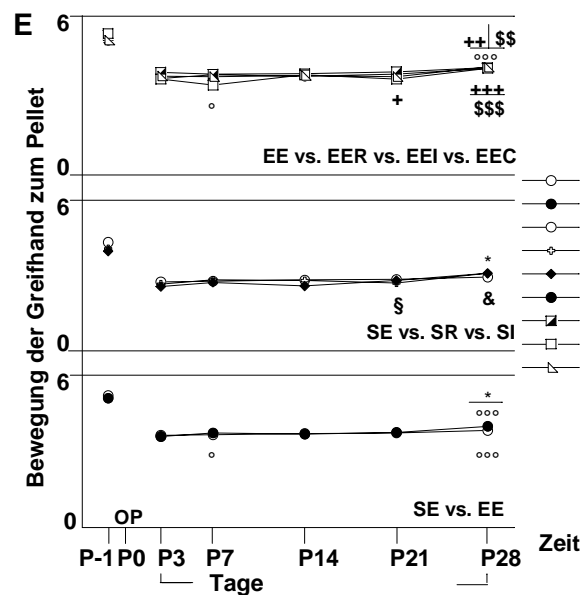
**B**







**Abb.12 Bewegungsmuster des Greifens nach zerebraler Ischämie im sensorimotorischen Kortex der Ratte. Darstellung chronischer Bewegungsdefizite.** Graphische Darstellung der drei Phasen der Greifbewegung durch die bevorzugte Vorderextremität vor (Baseline) und nach zerebraler Ischämie für alle experimentellen Gruppen. Die Tiere aller Gruppen zeigen dauerhafte Veränderungen im Bewegungsmuster auch noch am postoperativen Tag 28. Unabhängig vom experimentellen Protokoll war eine partielle Funktionsrestitution in der Regel nachweisbar (E-H). Signifikanzzeichen über dem Graphen zeigen Unterschiede zu DPO3, Signifikanzzeichen unter dem Graphen zeigen Unterschiede zum vorherigen Filmtag (E-H). Details im Text. S (Standard), EE (Enriched Environment), Standard\_R (S+ Reboxetin), Standard\_I (S+ Indometazin), EER (EE+ Reboxetin), EEI (EE+ Indometazin) und EEC (EE+ Cipramil). \*  $p < 0,5$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  (ANOVA). SE \*/SR \$/SI &/EE °/ EER #/EEI +/EEC \$. Fortsetzung Seite 60.



### **3.10 Zylindertest**

#### **3.10.1 Verwendung der beeinträchtigten Vorderpfote**

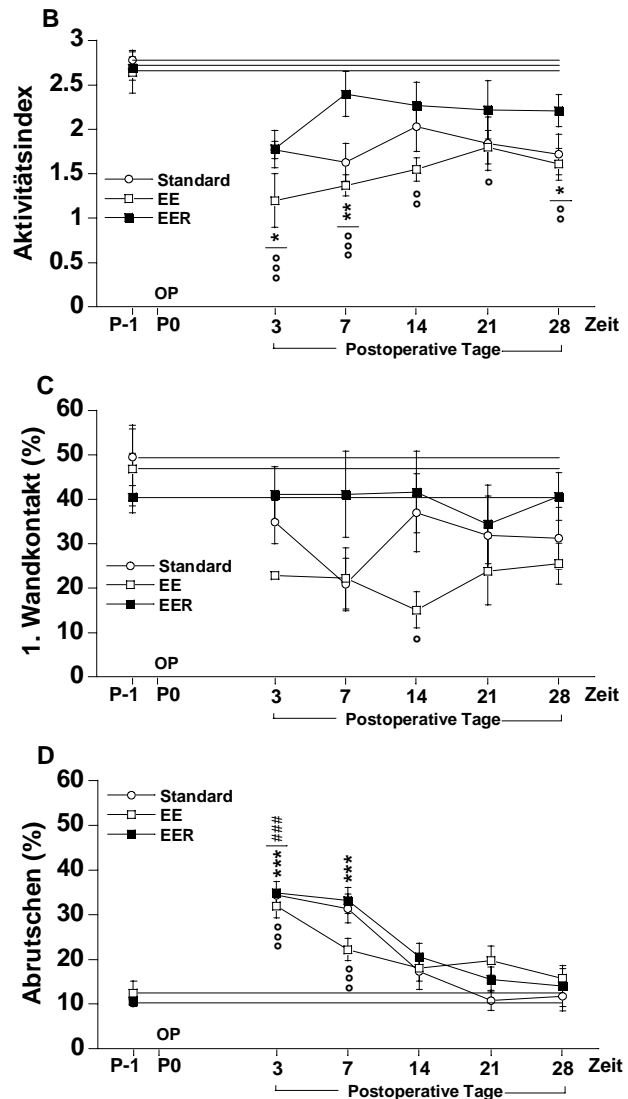
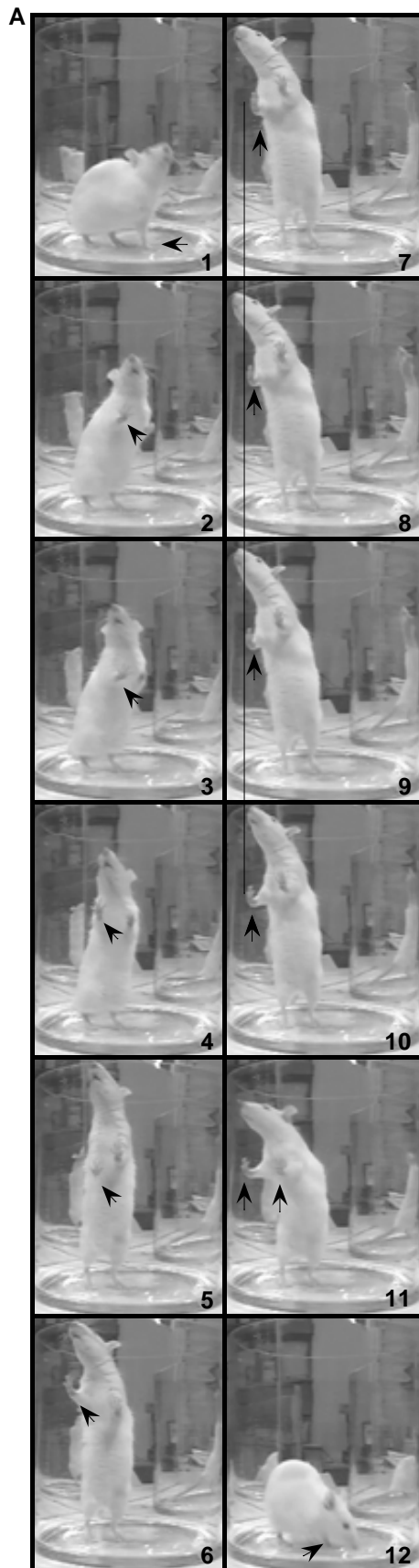
Vor der zerebralen Ischämie wurde die beim Greifen bevorzugte Vorderpfote zwischen 43 bis 57 % bei Erkundungen im Glaszylinder eingesetzt, dabei gab es keine Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen (Abb.13B). Generell wurde die beeinträchtigte Vorderpfote nach zerebraler Ischämie geschont und stattdessen die kontralaterale Vorderpfote verstärkt verwendet (Abb.13B). Noch am 28. postoperativen Tag war diese Veränderung in den Gruppen SE und EE nachweisbar (ANOVA;  $p < 0,001$ ; Abb.13B). Tiere, die postoperativ im Enriched Environment und unter Reboxetin gehalten wurden, zeigten nach 7 Tagen eine vorübergehende frühe Angleichung an die Normalwerte, welche jedoch nicht permanent aufrechterhalten werden konnte (Abb.13B).

#### **3.10.2 Erster Wandkontakt**

Unter physiologischen Bedingungen wurde in 40,5 bis 49,5% die beim Greifen bevorzugte Vorderpfote zur ersten Kontaktaufnahme mit der Zylinderwand genutzt (Abb.13C). Nach zerebraler Ischämie sank die Verwendung dieser Vorderpfote in den experimentellen Gruppen SE und EE tendenziell ab, erreichte jedoch nur für EE am 14. postoperativen Tag Signifikanz. Dagegen gab es zu keiner Zeit ein Defizit bei der Haltung im Enriched Environment unter Reboxetin (Abb.13C).

#### **3.10.3 Abgleiten der beeinträchtigten Vorderpfote bei Wandkontakt**

Unter normalen Bedingungen endete ein Wandkontakt mit der im Greifen bevorzugten Vorderpfote in 11 bis 12 % mit dem Abgleiten dieser Extremität (Abb.13D). Dabei verhielten sich die Tiere aller experimenteller Gruppen gleich. Nach zerebraler Ischämie glitten die Tiere mit der bevorzugten Vorderpfote bei Wandkontakt in verstärktem Maße ab (ANOVA;  $p < 0,001$ ; Abb.13D). Diese Beeinträchtigung blieb in allen Gruppen bis zum 7. postoperativen Tag bestehen, danach kehrten die Tiere zum Ausgangsniveau zurück (Abb.13D).

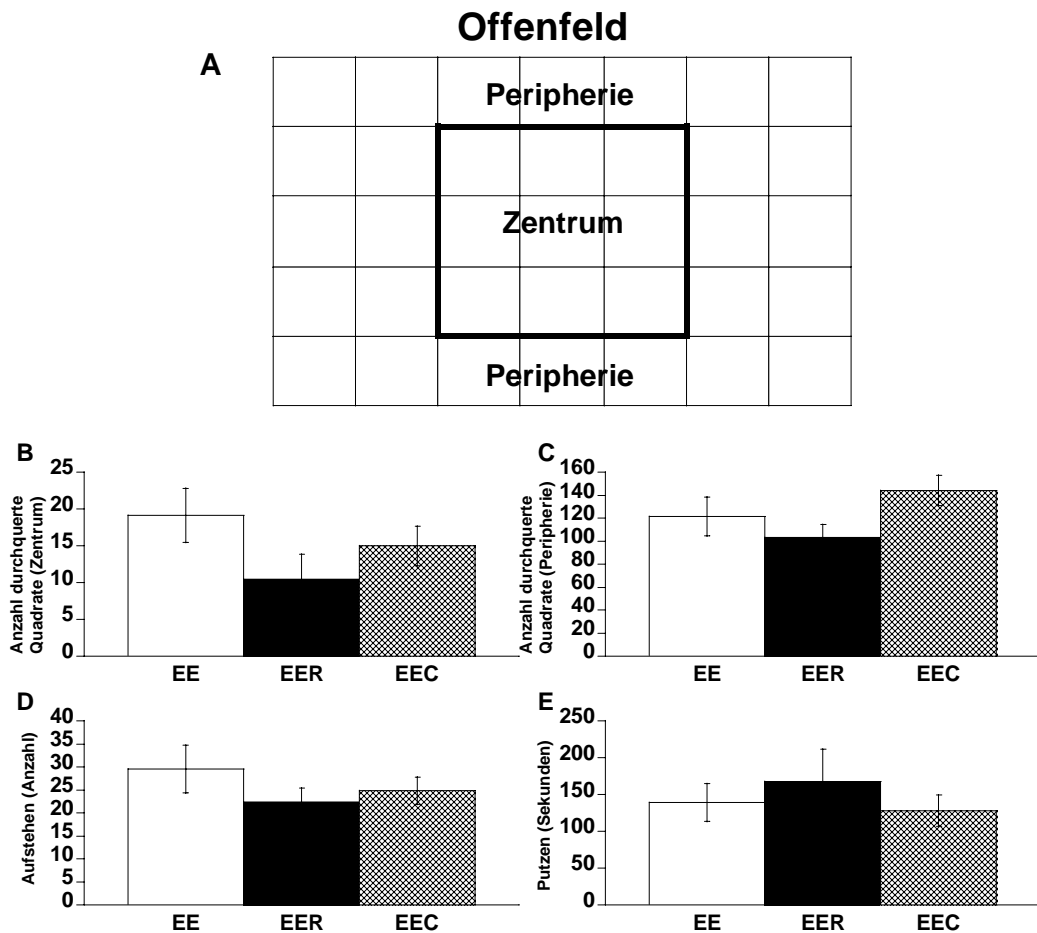


**Abb.13 Explorationsverhalten der Ratte nach zerebraler Ischämie.** Bildsequenz (1-12) eines Explorationszyklus einer gesunden Ratte im Glaszylinder (A). Die Bewegungen der Vorderextremitäten sind mit Pfeilen gekennzeichnet. Graphische Abbildung von erkundender Bewegung (B), Erstkontakt mit der Zylinderwand (C) und Abgleiten (D) bei bestehendem Wandkontakt mit der bevorzugten Vorderpfote im Glaszylinder vor (Baseline) und nach zerebraler Ischämie im sensorimotorischen Kortex der Ratte. Darstellung der Ergebnisse als Index (Summe der Wandkontakte pro Erkundungszyklus) (B) und als prozentuale Werte aller Erstkontakte (C) bzw. allen Abgleitens bei Wandkontakt (D) für die bevorzugte Vorderpfote. Beachte objektive postoperative Verbesserung innerhalb von 14 Tagen für einen stabilen Gebrauch der Vorderextremität (D) in allen Gruppen, S (Standard Environment, n=8), EE (Enriched Environment, n=8) und EER (Enriched Environment+Reboxetin, n=8). \* / ° / # vs. Baseline; \* / ° / # p < 0,05, \*\* / ° ° / ## p < 0,01, \*\*\* / ° ° / ## p < 0,001.

### **3.11 Bewegungs- und Erkundungsaktivität**

#### **3.11.1 Offenfeld-Test**

Der Offenfeld-Test wurde zusätzlich in vorliegender Arbeit verwendet, um mögliche antidepressive Effekte der verwendeten Pharmaka Reboxetin und Cipramil darstellen zu können. Für diese Fragestellung wurden folgende Gruppen ausgewählt: EE, EER und EEC. Tiere, welche NaCl appliziert bekamen, durchquerten innerhalb der 10 Aufenthaltsminuten im Mittel 19 Quadrate im zentralen und 121 Quadrate im peripheren Bereich, standen 29 Mal auf und verwendeten 139 Sekunden zum Putzen (Abb.14B-E). Unter Reboxetin-Medikation zeigten die Tiere eine erniedrigte Erkundungs- und Bewegungsaktivität und durchquerten im Mittel im Zentrum 11, in der Peripherie 103 Quadrate, standen 22 Mal auf und verwendeten mit 167 Sekunden mehr Zeit zum Putzen (Abb.14B-E). Mit Cipramil behandelte Tiere wiesen auch eine teils herabgesetzte Erkundungs- und Bewegungsaktivität und durchquerten im Zentrum 15 weniger und in der Peripherie mit 144 mehr Quadrate, standen mit 24 Mal weniger auf und verwendeten mit 128 Sekunden weniger Zeit zum Putzen (Abb.14B-E). Der Vergleich zwischen den experimentellen Gruppen nach NaCL-Behandlung offenbarte keine signifikanten Unterschieden, im Vergleich zu einer Behandlung mit Reboxetin oder Cipramil (Abb. 14B-E).



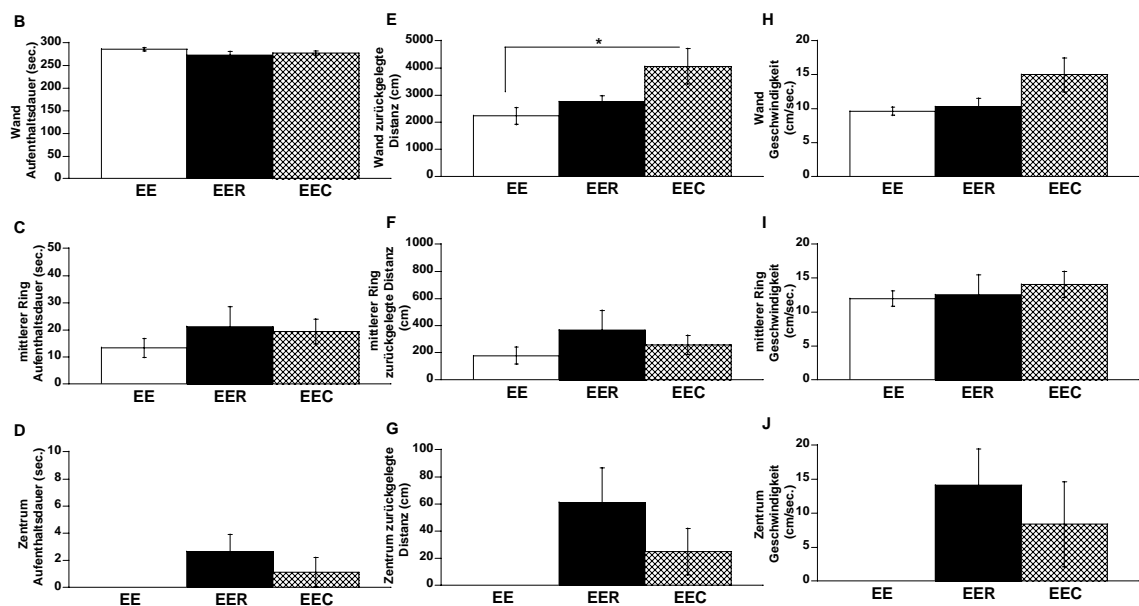
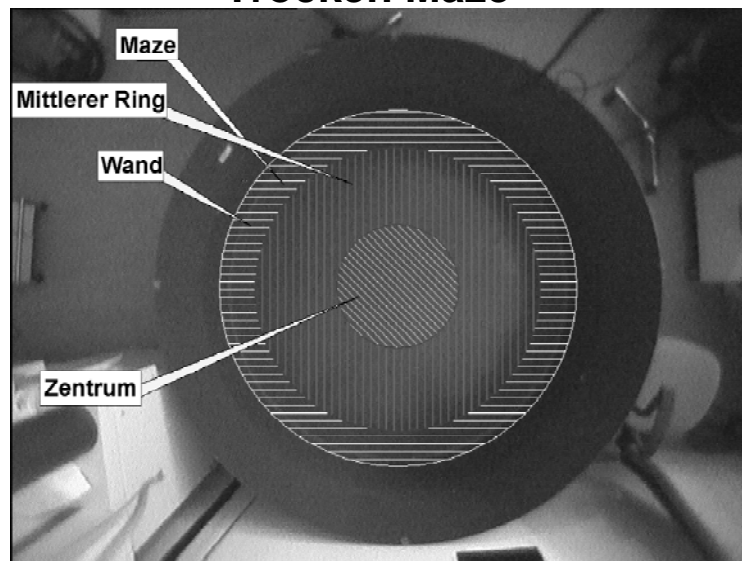
**Abb.14 Bewegungs- und Erkundungsaktivität der Ratte nach zerebraler Ischämie und medikamentöser Behandlung.** Versuchsaufbau (A). Details im Text. Tiere unter Reboxetin-Applikation zeigten, verglichen zu NaCl und Cipramil Behandlung, eine herabgesetzte Erkundungs- und Bewegungsaktivität, und verwendeten mehr Zeit zum Putzen (B-E). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen, welche mit NaCl behandelt wurden, zu einer medikamentösen Behandlung mit Reboxetin oder Cipramil. EE (Enriched Environment), EER (Enriched Environment+Reboxetin), EEC (Enriched Environment+Cipramil). \*  $p < 0,05$ .

### 3.11.2 Trocken-Maze-Test

Der Trocken-Maze-Test wurde in vorliegender Arbeit verwendet, um eventuell auftretende Effekte der verwendeten Antidepressiva darzustellen. Für diese Fragestellung wurden folgende Gruppen ausgewählt: EE, EER und EEC. Die Tiere wurden für 3 min in ein leeres Bassin platziert, welches in drei Zonen unterteilt wurde. Tiere unter NaCl hielten sich 286 Sekunden im Wandbereich auf, legten dort eine Distanz von 2000 cm zurück mit einer Geschwindigkeit von 10 cm/s, verbrachten maximal 13 Sekunden im mittleren Ring, wo sie eine Distanz von 178 cm mit einer Geschwindigkeit von 12 cm/s zurücklegten und betraten jedoch den zentralen Bereich gar nicht (Abb15.B-J). Nach Reboxetin-Applikation hielten sich die Tiere 273 Sekunden im Wandbereich auf, legten dort eine Distanz von 2753 cm zurück mit einer Geschwindigkeit von 10 cm/s, verbrachten 21 Sekunden im mittleren Ring, wo sie eine Distanz von 386 cm mit einer Geschwindigkeit von 12,6 cm/s zurücklegten und hielten sich im Zentrum höchstens 2,6 Sekunden auf, liefen dort 61 cm bei einer Geschwindigkeit von 14 cm/s (Abb15.B-J). Nach Cipramil-Behandlung hielten sich die Tiere 278 Sekunden im Wandbereich auf, legten dort eine Distanz von 4058 cm zurück mit einer Geschwindigkeit von 15 cm/s, verbrachten 19 Sekunden im mittleren Ring, wo sie eine Distanz von 258 cm mit einer Geschwindigkeit von 14 cm/s zurücklegten und hielten sich im Zentrum maximal 1,3 Sekunden auf, liefen dort 25 cm bei einer Geschwindigkeit von 8,4 cm/s (Abb15.B-J). Signifikante Unterschiede offenbarten die Tiere unter Cipramil-Behandlung bei der zurückgelegten Distanz verglichen mit Tieren, welche NaCl appliziert bekamen ( $p < 0,05$ ; Abb15.E). Zwischen den medikamentös behandelten Tieren konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden (Abb15.B-J). Bei ähnlicher Aufenthaltsdauer bewegten sich die mit Cipramil behandelten Tiere im Wandbereich schneller und legten eine größere Strecke zurück (Abb15.B-J). Im Gegensatz dazu bewegten sich die mit Reboxetin behandelten Tiere im mittleren Ring und im Zentrum schneller und legten eine größere Distanz zurück, bei ähnlicher Aufenthaltsdauer (Abb15.B-J).

## Trocken Maze

A

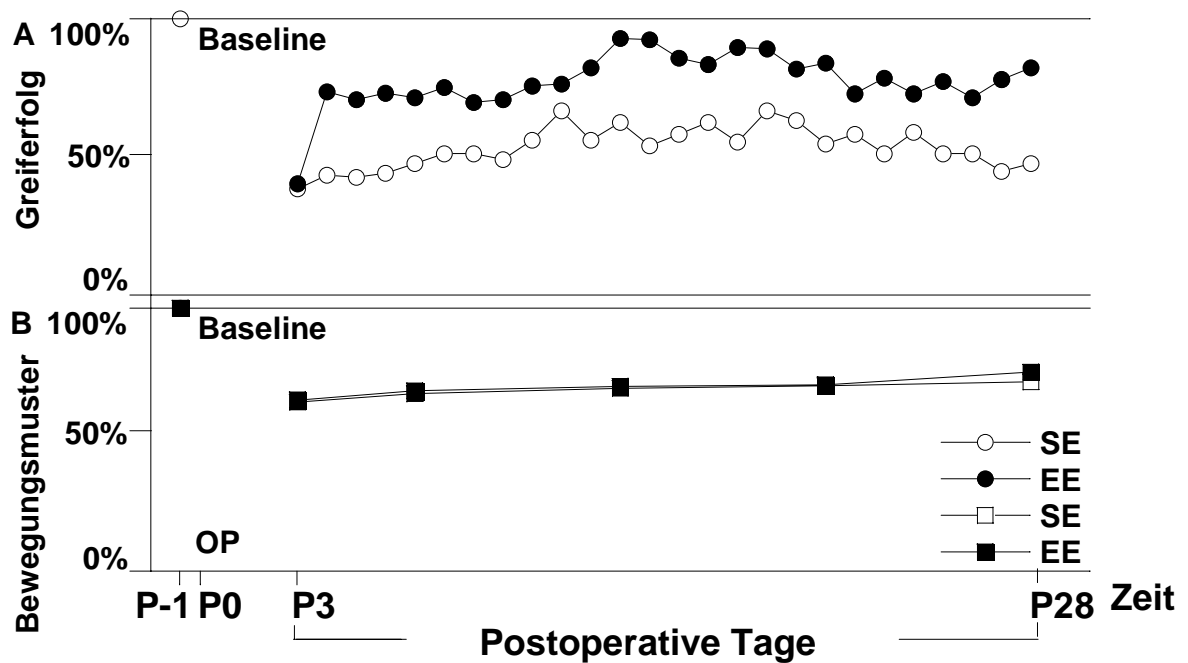


**Abb.15 Bewegungs- und Erkundungsaktivität der Ratte nach zerebraler Ischämie und medikamentöser Behandlung.** Versuchsaufbau (A). Details im Text. Eine Cipramil-Behandlung steigerte signifikant die zurückgelegte Distanz, bei ähnlich langer Aufenthaltsdauer im Wandbereich, gegenüber einer NaCl -Applikation (14B,E,H). Der Zentrale Bereich wurde von Tieren unter NaCl-Applikation nicht durchquert (14D,G,J). EE (Enriched Environment), EER (Enriched Environment+Reboxetin), EEC (Enriched Environment+Indometazin), EEC (Enriched Environment+Cipramil). \*  $p < 0,05$ .



### **3.12 Anteil von funktioneller Erholung und funktioneller Kompensation an der Funktionsrestitution**

Die Bewegungsmusteranalyse (3.9) offenbarte, unabhängig von den postoperativen Haltungsbedingungen, eine limitierte Restitution beeinträchtigter motorischer Funktionen nach zerebraler Ischämie. Trotz geringfügig stattfindender Erholung motorischer Funktionen, kann eine permanente funktionelle motorische Kompensation ein Ergreifen der präsentierten Pellets ermöglichen (B). Frühe Verbesserungen eines akut beeinträchtigten Greiferfolges gehen auf die effektive Entwicklung einer neuen kompensatorischen Bewegungsstrategie zurück (A), was durch die postoperative Haltung im Enriched Environment ermöglicht scheint.



**Abb.16 Verhältnis zwischen funktioneller Erholung durch Kompensation und Funktionsrestitution.** A Greiferfolg, B Bewegungsmuster. Eine Restitution beeinträchtigter motorischer Funktionen nach zerebraler Ischämie ist unabhängig von den postoperativen Haltungsbedingungen limitiert. Nur eine effektive funktionelle motorische Kompensation ermöglicht ein Ergreifen der präsentierten Pellets (B). Frühe Verbesserungen eines akut beeinträchtigten Greiferfolges gehen auf eine effektive Entwicklung einer neuen kompensatorischen Bewegungsstrategie zurück (A), die durch die postoperative Haltung im Enriched Environment offenbar ermöglicht scheint. SE (Standard Environment), EE (Enriched Environment).

## **4. Diskussion**

In vorliegender Studie sollte nach zerebraler Ischämie im sensorimotorischen Kortex der Ratte geprüft werden, 1) ob die durch die Ischämie beeinträchtigte Motorik nach pharmakologischer Beeinflussung des Katecholaminsystems und/oder symptom-relevanter Bewegungsbeeinträchtigung entscheidend verbessert werden kann, und 2) welche Prozesse der funktionellen Verbesserung daran teilhaben.

Die vorliegende Studie wies nach zerebraler Ischämie im sensorimotorischen Kortex der Ratte akute und permanente charakteristische Veränderungen bei fein- und grobmotorischen Bewegungen nach. Durch eine qualitative Bewegungsanalyse wurde deutlich, dass die Tiere die motorischen Beeinträchtigungen zu umgehen versuchen und insbesondere überbetonte Bewegungen des Körpers als alternative Anpassungsstrategie nutzen, um Bewegungen der Vorderextremität besser realisieren zu können. Diese Kompensation steht in keinem direkten Zusammenhang zum Ausmaß des Infarktes oder der Größe des verbliebenen intakten Gewebes. Vorliegende Arbeit belegt einen Zusammenhang zwischen einer erfolgreichen motorischen Kompensation und den motorischen Fähigkeiten der Tiere vor der Ischämie. Die motorische Kompensation wird zudem gefördert durch eine reizintensive Umgebung und pharmakologische Behandlung mit Reboxetin oder Indometazin. Dagegen wurde in keinem Falle eine gesteigerte Funktionsrestitution beobachtet.

### **4.1 Photothrombose als Läsionsmodell**

In vorliegender Arbeit zeigten alle Tiere 28 Tage nach Photothrombose eine lokale Infarzierung im sensorimotorischen Kortex. Die Photothrombose führte zu einem fokalen Infarkt im zerebralen Kortex und scharfer Abgrenzung zwischen infarziertem und nicht-infarziertem Gewebe durch reaktive Glia, wie in vielen Publikationen bereits beschrieben (Watson et al., 1985; Buchkremer-Ratzmann und Witte, 1997; Witte und Stoll, 1997; Witte et al., 2000; Reinecke et al., 2003; Shanina et al., 2005). Das Infarktgebiet umfasste bei kleineren Läsionen meist alle 6 kortikalen Schichten (Witte et al., 2000), bei vorgenommener Knochenverdünnung über dem Schädigungsareal waren Teile des Corpus callosum und auch tiefer liegende subkortikale Schichten beschädigt.

Die Photothrombose wurde durch Injektion des lichtreaktiven Farbstoffes Bengal rosa in die *Vena femoralis* und Belichtung der Schädeloberfläche mittels Kaltlichtquelle für 20 min verursacht (Watson et al., 1985; Shanina et al., 2005). Bengal Rosa bildet durch Photoreaktion freie Radikale, welche durch Thrombozyten-Aggregation zum Verschluss von pialen Gefäßen führen. Die Blutversorgung wird nur in der belichteten Region des Gehirns unterbrochen, wodurch zumeist rein kortikale Läsionen entstehen. Bei der Photothrombose ist keine Reperfusion der ischämischen Region möglich. Entsprechend ist die Penumbra lediglich ein schmaler Bereich. Vorteile dieses Modells liegen darin, dass die Induktion der Läsion wenig invasiv ist und durch Verwendung unterschiedlich großer Blenden und variabler Positionierung die betroffenen Kortex-Areale sehr gezielt ausgewählt werden können. Überdies variieren die Ausmaße der Läsionen wenig und die Infarkte sind daher zuverlässig reproduzierbar (Watson et al., 1985; Buchkremer-Ratzmann und Witte, 1997; Witte und Stoll, 1997; Witte et al., 2000; Reinecke et al., 2003; Shanina et al., 2005). In Übereinstimmung mit der Literatur zeigte die Analyse der individuellen Läsionen in vorliegender Arbeit, dass ihre anterior-posteriore Ausdehnung und Läsionstiefe innerhalb aller Gruppen einer leichten Streuung unterworfen ist (Reinecke et al., 2003; Knieling et al., 2007). Diese Faktoren könnten für die Analyse individueller postoperativer Fähigkeiten eine Rolle spielen.

#### **4.2 Messung der feinmotorischen Fähigkeiten**

Die Photothrombose im sensorimotorischen Kortex der Ratte führte in allen experimentellen Gruppen zu einem initialen Defizit fein- und grobmotorischer Bewegungen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, feinmotorische Bewegungen, insbesondere die der Vorderextremitäten zu analysieren. Bisher gibt es standardisierte Tests für spontane Futtermanipulation (Whishaw und Coles, 1996), Tray-Greiftest (Whishaw, 1992), Montoya-Treppen-Test (Montoya et al., 1991) und Pasta-Matrix-Test (Ballermann et al., 2001). Eine quantitative und qualitative Analyse der feinmotorischen Bewegung lässt sich jedoch am besten mit dem Whishaw Greiftest (Whishaw et al., 1986a) nachvollziehen, da hier der angestrebte Bewegungserfolg (Ergreifen eines einzelnen Pellets) durch eine genau definierte Zusammensetzung von Bewegungskomponenten erfolgt. Mit Hilfe einer Bild-für-Bild Videoanalyse werden kleinste Abweichungen des Bewegungsmusters erfasst und mit detaillierten Verhaltenskatalogen statistisch ausgewertet. Die qualitative Analyse

der Greifbewegung nach Whishaw (Whishaw et al., 1991) erlaubt es, eine stattfindende funktionelle Verbesserung nach kompensatorischen Bewegungen (Kompensation) oder Wiederherstellung der originalen Bewegung (Restitution) zu differenzieren (Whishaw et al., 1991; Metz und Whishaw, 2000; Metz et al., 2005). Dies ermöglicht eine Beschreibung akuter Bewegungsbeeinträchtigungen sowie das Erkennen möglicher Verbesserungen im Zeitverlauf (Metz et al., 2005) und eine genaue Bewertung der Effektivität verwendeter Behandlungsmethoden.

Die Bewegungsanalyse offenbarte bei allen Tieren eine permanente postischämische Veränderung der Greifbewegung nach 28 postoperativen Tagen. Dennoch war es im postoperativen Zeitraum möglich, eine partielle Wiederkehr beeinträchtigter motorischer Funktionen zu zeigen, wobei aufgrund individueller Kompensationstrategien eine genaue Charakterisierung teils restituerter und permanent beeinträchtigter motorischer Funktionen erschwert wird (Abb.10B) (Metz et al., 2005).

Der Zylindertest erlaubt die Darstellung des Gebrauchs beider Vorderextremitäten (Schallert et al., 2000a). Bei Erkundung der Umgebung wird die symmetrische oder auch asymmetrische Verwendung beider Vorderextremitäten per Videoanalyse charakterisiert. Mit diesem Test werden überwiegend grobmotorische Bewegungen erfasst. Obwohl eine klare Trennung von funktioneller Erholung und Kompensation im Zylindertest nicht völlig gelingt, sind verschiedene Testmethoden für die Analyse der Fein- und Grobmotorik sinnvoll, da die untersuchten Parameter unterschiedliche Sensitivität aufweisen (Schallert et al., 2000a; Gilmour et al., 2005).

Durch klinische Studien ist bekannt, dass einer zerebralen Ischämie eine postischämische Depression folgen kann (Johnson et al., 2006; Tharwani et al., 2007). Somit war es von großem Interesse, ob gegebenenfalls auftretende Verbesserungen motorischer Funktionen mit einer antidepressiven Wirkung der verwendeten Pharmaka Reboxetin und Cipramil in Verbindung stehen, oder deren Einfluss auf die Entzündungsreaktion und Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit im Vordergrund stehen (Feinstein, 1998; Pariente et al., 2001; Feinstein et al., 2002; Herwig et al., 2002; Plewnia et al., 2002). Mögliche antidepressive Effekte wurden mittels zweier Bewegungs- und Erkundungstests (Joffe et al., 1973; Kubova et al., 2004) geprüft, die über die Aktivität der Tiere bei Erkundungen der Umgebung

Aufschluss geben. Die Ergebnisse dieser Tests geben keine Hinweise darauf, dass die beobachteten Verbesserungen motorischer Funktionen auf eine antidepressive Wirkung der verwendeten Pharmaka zurückzuführen sind.

Frühere Studien haben gezeigt, dass es eine gesteigerte Plastizität im postischämischen Gehirn gibt (Gladstone und Black, 2000; Dijkhuizen et al., 2001), welche mittels funktioneller Erholung und/oder funktioneller Kompensation zu einer Verbesserung motorischer Beeinträchtigungen beitragen könnte. Die postoperative Testung der Tiere über einen 4-wöchigen Zeitraum nach Ischämie erfolgte in Anlehnung an ältere Studien. Metz et al. (2005) zeigten chronische Veränderungen im Bewegungsmuster nach kleinen Photothrombosen noch nach 21 postoperativen Testtagen, wenn die Tiere unter Standardbedingungen gehalten wurden (Metz et al., 2005). Diese Daten ließen für die vorliegende Studie eine Verbesserung akut auftretender motorischer Beeinträchtigungen durch funktionelle Restitution mittels der verschiedenen Behandlungsmethoden in diesem Zeitraum erwarten.

#### **4.3 Haltung im Standardkäfig**

Eine zerebrale Ischämie im sensorimotorischen Kortex der Ratte führte bei postoperativer Haltung im Standardkäfig zu einem direkten Abfall im Greiferfolg. Diese akute Beeinträchtigung des Greiferfolges blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum bestehen. Eine leichte nach 11 Testtagen beobachtete tendenzielle Verbesserung im Greiferfolg zeigte keine signifikanten Unterschiede zu der akut aufgetretenen Beeinträchtigung und blieb nicht erhalten. Begleitet wurde der chronisch beeinträchtigte Greiferfolg von permanenten Veränderungen des analysierten Bewegungsmusters.

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit bestätigen frühere Studien, die eine dauerhafte Beeinträchtigung im Greiferfolg an verschiedenen Modellen der zerebralen Ischämie im sensorimotorischen Kortex der Ratte zeigten, wie Devaskularisation (Gharbawie et al., 2005), MCAO (Biernaskie et al., 2005; Gharbawie et al., 2005) und Endothelin-1-induzierter Läsion (Adkins und Jones, 2005). Auch dauerhafte Veränderungen im Bewegungsmuster und eine Funktionsverbesserung mittels dauerhafter motorischer Kompensation wurden beschrieben (Whishaw, 2000; Biernaskie et al., 2005; Gharbawie et al., 2005; Metz et al., 2005).

Vorliegende Studie belegt erstmals systematisch den Zeitverlauf motorischer Veränderungen im Bewegungsmuster nach zerebraler Ischämie. Bisherige Studien dokumentieren das Bewegungsmuster nach Schädigung des motorischen Kortex im akuten und chronischen Zustand und zeigen permanente Veränderungen, jedoch keine Verbesserungen in Form restituierter Funktionen (Whishaw, 2000; Gharbawie et al., 2005; Metz et al., 2005). In der hier vorliegenden Studie konnte sowohl eine leichte aber signifikante Wiederherstellung von Bewegungskomponenten im postoperativen Zeitverlauf dargestellt werden (Erholung des Bewegungsmusters) als auch eine Kompensation der Bewegungsdefizite (Erholung des Greiferfolges). Diese beiden Komponenten korrespondieren akut nicht miteinander. Trotz der funktionellen Restitution blieb das Bewegungsmuster permanent verändert. In rund 15 – 20 % der Griffe kompensieren die Tiere ihre motorischen Beeinträchtigungen initial erfolgreich. Die hier gezeigte signifikante postoperative partielle Funktionsrestitution brachte im postoperativen Zeitverlauf jedoch keinen entscheidenden Vorteil für eine Steigerung des Greiferfolges.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Hinbewegung der Greifhand zum Pellet entscheidend ist für den Greiferfolg, deren effektive Kompensation ist somit der limitierende Faktor für einen erfolgreichen Griff. Mittels kompensatorischer Bewegung platziert die Ratte die beeinträchtigte Vorderpfote unmittelbar über dem präsentierten Pellet, um ein direktes Ergreifen des Pellets zu ermöglichen, ohne die Position der Greifhand ein- oder mehrfach korrigieren zu müssen. War es den beeinträchtigten Tieren möglich, diesen Abschnitt der Greifbewegung effektiv zu kompensieren, war nach dem Ergreifen des Pellets eine effektive Kompensation der Rückföhrbewegung der Greifhand in der Regel erfolgreich. Dieser Aspekt konnte durch eine Modifikation des Testverfahrens nach Metz und Whishaw (2000) in der Datenanalyse klar erarbeitet werden. Eine effektive Kompensation scheint dabei eher zufällig, da eine Rückkehr zum prä-operativen Greiferfolg nach zerebraler Ischämie und Haltung im Standardkäfig nicht möglich war, ein erfolgreiches Greifen prinzipiell aber doch. Da nur eine dauerhafte motorische Kompensation sicherstellen kann, dass die Greifbewegung zum Erfolg föhrt (Whishaw, 2000; Metz et al., 2005), kann jeglicher Erfolg beim Ergreifen der Pellets (relativer Greiferfolg) als gelungene Kompensation gelten. Eine in wenigen Fällen gelungene Kompensation unterscheidet sich deutlich von einer effektiven Kompensation motorischer Defizite, bei der die Ratten sicher greifen und dies in einer deutlichen Steigerung des akut

beeinträchtigten Greiferfolges bis hin zum Erreichen der Ausgangswerte zum Ausdruck kommen sollte.

Die hier gezeigten chronischen Beeinträchtigungen bei rotierenden Armbewegungen schlagen sich deutlich auf den Greiferfolg nieder. Die veränderte Bewegung betrifft das Positionieren des Körpers vor dem Pellet, den Beginn der Armbewegung, das Anziehen des Ellenbogens an den Körper, die Vorwärtsbewegung der Greifhand, die Gewichtsverlagerung während des Griffes, das Pronieren der Greifhand über dem Pellet, beim Ergreifen des Pellets und dessen Zuführung zum Mund. Eine dauerhafte Veränderung rotierender Armbewegungen nach zerebralem Infarkt wurde in verschiedenen Studien beschrieben (Whishaw et al., 1991; Whishaw, 2000; Biernaskie et al., 2004; Metz et al., 2005). Die hier beschriebene wenig effektive motorische Kompensation bei postoperativer Haltung unter Standardbedingungen äußert sich offenbar in der fehlerhaften Anwendung gegebener kompensierender Bewegungsoptionen.

Es ist bekannt, dass die Haltung von Tieren in Gruppen (unter Standardbedingungen) mit der Möglichkeit zur sozialen Interaktion die Verbesserung motorischen Verhaltens nach kortikalen Ischämien fördern kann (Einon et al., 1980; Meisel, 1982; Schallert et al., 2000b; Risedal et al., 2002). Weiterhin wurde gezeigt, dass eine individuelle Haltung eine Benutzung der beeinträchtigten Extremität nicht fördert (Schallert et al., 2000b). Feeney et al. (1988) wies darauf hin, dass die lokomotorische Erfahrung in den Heimkäfigen von Katzen wahrscheinlich eine ausreichende Übung bietet, welche die Durchführung in einem Balkenlauftest konstant hält (Feeney et al., 1981; Feeney et al., 1982; Feeney und Hovda, 1983). Die soziale Interaktion, gegeben in vorliegender Studie, reichte hier anscheinend nicht aus, um eine deutliche postischämische Steigerung im Greiferfolg herbeizuführen.

In der Studie von Metz et al. (2005) beschränkten sich kleine photothrombotische Infarkte ausschließlich auf das Vorderpfotenareal. Metz et al. (2005) zeigten, dass Ratten trotz chronischer Veränderungen im Bewegungsmuster in der Lage sind, eine effektive Kompensation nach kleinen photothrombotischen Infarkten bei postoperativer Haltung unter Standardbedingungen schnell zu entwickeln und dauerhaft zu etablieren (Metz et al., 2005). In der hier vorliegenden Studie zerstörte die durchgeführte Photothrombose einen großen Anteil des Vorderpfotenareals und in Abhängigkeit der durchgeführten Läsionsgröße einen kleineren oder größeren



Anteil des Hinterpfotenareals des motorischen Kortex. Viele Beobachtungen deuten auf eine Abhängigkeit der Schwere motorischer Defizite von der Größe (Feeney et al., 1982) und der Lokalisation (Reinecke et al., 2001) der kortikalen Schädigung hin. Insbesondere für den Greiferfolg wurden aufgrund größerer Läsionen länger anhaltende Beeinträchtigung beschrieben (Whishaw, 2000; Biernaskie et al., 2005; Gharbawie et al., 2005). Die Größe der Läsion scheint hier entscheidend für eine permanente Beeinträchtigung im Greiferfolg bei postoperativer Haltung im Standardkäfig zu sein. Eine effektive und somit erfolgreiche Kompensationsstrategie zu entwickeln und zu etablieren und diese später durch partiell restituierte motorische Funktionen effektiv zu modulieren, gelang den Tieren nicht.

Ab einer bestimmten Läsionsgröße scheinen die Schwere aber auch mögliche Minderung auftretender Beeinträchtigungen nicht mehr direkt vom Ausmaß der Läsion abhängig zu sein. Es konnten hier keine signifikanten Unterschiede im Greiferfolg zwischen Tieren mit unterschiedlichen Läsionsausmaßen gezeigt werden, deshalb wurden die Tiere der ursprünglichen Gruppen gepoolt (Tab.1). Eine Korrelationsanalyse lieferte keinen direkten Zusammenhang zwischen dem individuellen Ausmaß der Läsion und dem Greiferfolg.

Auch die Analyse nach einem strengen Zusammenhang zwischen der Lokalisation der kortikalen Schädigung und dem Greiferfolg bringt kein eindeutiges Ergebnis. So scheint eine unterschiedlich starke Beeinträchtigung verschiedener kortikaler Areale keine deutlichen Unterschiede in den motorischen Beeinträchtigungen hervorzurufen. Erstaunlicherweise konnten auch in anderen experimentellen Studien lediglich feine Unterschiede in verschiedenen motorischen Testaufgaben bei unterschiedlicher Lokalisation der zerebralen Schädigung aufgezeigt werden (Gonzalez und Kolb, 2003; Gharbawie et al., 2005).

Die kompensatorischen Bewegungen beinhalteten axial- proximale Körperdrehungen, Gewichtsverlagerungen zur gesunden Körperseite, passive Extremitätenunterstützung und Unterstützung beim Pelletkonsum durch die gesunde Extremität, um das Pellet zu konsumieren. Solche Bewegungen wurden bereits nach Devaskularisation, einer anderen Art zerebraler Ischämie, beschrieben (Whishaw et al., 1991; Whishaw, 2000). Daraus lässt sich schließen, dass die Kompensationsmechanismen auch bei unterschiedlich starker Beeinträchtigung bestimmter neuronaler Schaltkreise in ähnlicher Weise ablaufen könnten.

Experimente an Ratten und Primaten bestätigen die erfolgreiche Verwendung kompensatorischer Bewegungsstrategien nach kleinen kortikalen Läsionen (Friel und Nudo, 1998; Metz et al., 2005). Die erfolgreiche Anwendung effektiver Bewegungskompensation erfordert jedoch Übung (Metz et al., 2005), welche in vorliegender Arbeit unter Standardbedingungen trotz sozialer Interaktion nicht ausreichend gegeben zu sein scheint. Obwohl die Tiere im postoperativen Zeitverlauf bei Haltung im Standardkäfig nicht wesentlich im Greiferfolg profitierten, verbesserte sich die Qualität ihrer Bewegung.

Es ist bekannt, dass einem Schlaganfall plastische Veränderungen des Gehirns folgen (Meisel, 1982; Dijkhuizen et al., 2001), welche zur Verbesserung motorisch beeinträchtigter Funktionen beitragen (Gladstone und Black, 2000; Dijkhuizen et al., 2001). Das Ausmaß der ischämischen Schädigung scheint jedoch in vorliegender Studie einen limitierenden Faktor darzustellen, um auftretende plastische Veränderungen für eine funktionelle Verbesserung effektiv nutzen zu können. Die Nutzbarmachung plastischer Veränderungen für eine effektive Verbesserung motorisch beeinträchtigter Funktionen, sei es durch funktionelle Erholung und/oder funktionelle Kompensation, bedarf anscheinend einer effektiven Förderung, durch verschiedene Behandlungsmethoden wie Bewegungstraining oder Pharmakotherapie.

#### **4.4 Bewegungsbeübung mittels Enriched Environment**

Die Haltung der Tiere nach zerebraler Ischämie im Enriched Environment steigerte den Greiferfolg signifikant im Vergleich zu einer postoperativen Haltung im Standardkäfig. Eine komplette Rückkehr im Greiferfolg zu den präoperativen Werten war jedoch nicht möglich. Trotz einer permanenten Verbesserung des akut beeinträchtigten Greiferfolges waren chronische Veränderungen im Bewegungsmuster über den gesamten postoperativen Zeitraum nachweisbar. Vorliegende Ergebnisse reihen sich in bereits bekannte Studien ein, welche nach zerebraler Schädigung klare Verbesserungen der Motorik durch postoperative Haltung im Enriched Environment erreichen konnten, so gezeigt in einem Extremitäten-Platzierung-Test (Johansson, 1996), einem Balkenlauf-Test (Ohlsson und Johansson, 1995), Laufen auf einem rotierenden Stab (Grabowski et al., 1995), einem Klettertest (Will und Kelche, 1992), einem Leiterlauf-Test (Biernaskie et al.,

2004) sowie im Greifen (Biernaskie und Corbett, 2001; Biernaskie et al., 2004; Biernaskie et al., 2005).

Die signifikanten Verbesserungen im Greiferfolg bei postoperativer Haltung im Enriched Environment im Vergleich zu Standardbedingungen waren nicht mit einer Steigerung restituerter Funktionen verbunden. Da die angestrebte Bewegungsbeübung sich deutlich in einem verbesserten Greiferfolg niederschlug, jedoch nicht in einer gesteigerten Funktionsrestitution, scheinen durch die Bewegungsbeübung im Enriched Environment kompensatorische Mechanismen motorischer Defizite effektiver genutzt zu werden. Entscheidend dafür könnte die Plastizität im Gehirn sein (Kleim et al., 1998a; Kleim et al., 2002; Kleim et al., 2003; Kleim et al., 2004; Luft et al., 2004; Bayona et al., 2005; Faraji und Metz, 2007). Eine Vielzahl von Studien belegt plastische Veränderungen nach Schlaganfall (Bach y Rita, 1981; Bach-y-Rita, 1990; Jones und Schallert, 1992; Jones und Schallert, 1994; Jones et al., 1996; Nudo und Milliken, 1996; Nudo et al., 1996b; Kolb, 1999; Neumann-Haefelin et al., 1999; Nudo, 1999; Dijkhuizen et al., 2001; Nudo et al., 2001; Gonzalez und Kolb, 2003; Kolb, 2003; Nudo, 2003a; Nudo, 2003b; Nudo et al., 2003; Nudo, 2007). Plastische Veränderungen, die zu einer motorischen Verbesserung beitragen könnten, wären die Demaskierung von schlafenden Verbindungen, die Freisetzung und Rekrutierung von alternierenden parallelen Bahnen, um verloren gegangene Funktionen zu übernehmen sowie das Neuauswachsen axonaler Verbindungen von überlebenden Neuronen mit der Formierung neuer Synapsen (Gladstone und Black, 2000). Die vorliegende Studie zeigt, dass die in der akuten Phase nach zerebraler Ischämie notwendige Etablierung einer neuen Bewegungsstrategie (Whishaw, 2000; Metz et al., 2005) durch unspezifische Bewegungsbeübung mittels eines Enriched Environments erleichtert wird. Frühe plastische Veränderungen könnten hierzu beigetragen haben (Dijkhuizen et al., 2001; Metz et al., 2005), welche nicht direkt mit einer Funktionsrestitution in Verbindung gebracht werden, sondern eher der Kompensation dienen (Metz et al., 2005). Es ist jedoch nicht direkt feststellbar, welche der beeinträchtigten Bewegungskomponenten tatsächlich wiederkehren oder nicht, da jedes Tier sich individuell bewegt, sei es unter physiologisch normalen oder beeinträchtigten Bedingungen (Metz et al., 2005).

Eine Exposition in ein Enriched Environment bedeutet für beeinträchtigte Tiere die Möglichkeit, in einer reizintensiven geräumigen Umgebung (Röhren, Wippen, Ketten,

Leitern usw.) und deren täglicher Neuordnung, Bewegungen speziell der beeinträchtigten Vorder- und Hinterextremitäten zu üben (van Praag et al., 2000; Puurunen und Sivenius, 2002). Studien, die eine Haltung der Tiere mit einer rehabilitativen Bewegungsbeübung kombinierten, belegen fördernde Effekte auf die neurologisch funktionelle Verbesserung nach Schlaganfall, insbesondere wenn das Training frühzeitig (5 Tage) nach dem Insult begonnen wurde (Biernaskie und Corbett, 2001; Biernaskie et al., 2004). Eine genaue Definition für ein Enriched Environment gibt es in der Literatur nicht, es wird immer von einer komplexen Umgebung gesprochen. Somit bleibt es dem Experimentator überlassen, diese komplexe Umgebung zu gestalten. Die Haltung im Enriched Environment bietet zusätzlich gesteigerte Möglichkeit zur sozialen Interaktion (Biernaskie und Corbett, 2001), die ihrerseits zur Verbesserung motorischer Funktionen nach zerebraler Ischämie beitragen kann (Schallert et al., 2000b). Die in vorliegender Studie verwendeten Käfige boten Platz für 9 Tiere. Die Bewegungsbeübung im Enriched Environment ist nicht speziell auf die Beübung bestimmter Bewegungen, wie einer Greifbewegung, ausgerichtet. Vielmehr geschieht diese Bewegungsbeübung ungezwungen, auf freiwilliger Basis (Will et al., 2004). Eine stattfindende Bewegungsbeübung könnte möglicherweise eine Bewegungstherapie (z.B. Physiotherapie, Taub'sches Bewegungstraining) simulieren, wie sie bei Schlaganfallpatienten angewendet wird (Ernst, 1990; Taub et al., 1993).

Die vorliegende Arbeit liefert erstmals Hinweise für eine Vergleichbarkeit des Enriched Environment mit dem Taub'schen Bewegungstraining, einer bei Patienten erfolgreich angewendeten Bewegungstherapie (Taub et al., 1993). Die feststellbaren motorischen Defizite der meisten Schlaganfallpatienten äußern sich: 1. in einer schlaffen Parese mit herabhängendem Arm, fast vollständigem Kraftverlust und Muskelschwäche, 2. einer spastischen Parese mit Steifheit in Ellenbogen und Schultergelenk, geringen Freiheitsgraden in den drei Hauptgelenken, wodurch ein Verkrampfen der Bewegung auftritt, 3. in einer Luxation der Schultergelenke, 4. durch mittelschwere bis schwere Ataxien, 5. durch muskuläre Dysfunktionen, d.h. falsche oder fehlende Ansteuerung der einzelnen Muskeln in der Hand und eine Störung der Feinmotorik.

Das Taub'sche Bewegungstraining (Taub et al., 1993), durchgeführt in der Tagesklinik für Neurologie an der Universitätsklinik Jena, kann bei chronisch beeinträchtigten Patienten einige ihrer Beeinträchtigungen deutlich mildern. So wird

einer schlaffen Parese mittels Gewichtsmanschetten durch Muskelaufbau und Krafttraining entgegengewirkt und einer spastischen Parese durch Training von Entspannung, Wechsel von An- und Entspannung und aktivem Öffnen der Hand. Mittelschwere bis schwere Ataxien haben gute Behandlungserfolge durch ein intensives Beüben vieler Teilschritte unter besonderer Berücksichtigung von Beginn und Abschluss einer Bewegung. Auch muskuläre Dysfunktionen wurden erfolgreich therapiert. Somit lernt der Patient, die Muskeln aktiv anzusteuern und die Hand gezielt einzusetzen, was auch feinmotorische Beeinträchtigungen mildert. Die positive Wirkung des Enriched Environmentes ist offenbar ähnlich und bewirkt insbesondere eine erhöhte Muskelkraft, verminderte Ataxie und ein gezielteres Ansteuern der Muskeln für die angestrebte Bewegung.

Eine effektive Nutzbarmachung gegebener Bewegungsoptionen für eine Kompensation verdeutlicht, dass eine Bewegungsbeübung die Kompensation der Hinbewegung der Greifhand zum präsentierten Pellet stabilisiert und effektiviert. Dies äußert sich in einem dauerhaft verbesserten, akut durch eine Ischämie beeinträchtigten, Greiferfolges, welcher begleitet wird von einer permanenten Veränderung im analysierten Bewegungsmuster.

#### **4.5 Pharmakologische Behandlung**

Die hier verwendeten Pharmaka wurden an jedem postoperativen Tag nach dem Abschluss des Greiftestes appliziert ( $15 \text{ mg kg}^{-1}$  Reboxetin,  $10 \text{ mg kg}^{-1}$  Cipramil). Die Halbwertszeit von Reboxetin beträgt 13 Stunden, die von Cipramil 33 Stunden beim Menschen nach oraler Einnahme (Möller et al., 2002). Die Tiere wurden jeweils 12 bis 15 Stunden nach Applikation der Pharmaka im Greifen getestet. Die verschiedenen Halbwertszeiten lassen die Annahme zu, dass sich die Wirkung von Reboxetin (erhöhter Nordrenalin Spiegel im extra-zellulär Raum) entfaltet während des Aufenthaltes der Tiere im EE (Symptom-relevanten Erfahrung) und damit das Training beeinflusst. Die mehr als doppelt so lange Halbwertszeit von Cipramil lässt dagegen vermuten, dass es eine Anreicherung von Serotonin (erhöhter Serotoninspiegel im extra-zellulär Raum) gegeben haben könnte. Serotonin könnte somit nicht nur auf die symptom-relevante Erfahrung im EE, sondern auch während der Testphase wirken. Eine mögliche antidepressive Wirkung (beim Menschen nach 3- bis 4- wöchiger Medikation) und damit verbunden ein förderlicher Effekt auf die Motorik (evtl. über Motivationssteigerung) wäre auch im Tierexperiment zu erwarten.

(Zhao et al., 2007). Indometazin wurde alle 12 Stunden in einer Dosis von 2,5 mg kg<sup>-1</sup> Körpergewicht injiziert. Bei oraler oder rektaler Verabreichung beim Menschen beträgt die Halbwertszeit im Körper 2 Stunden (Fachinformationen zur Pharmakokinetik der Firma Alparma-ISIS GmbH & Co. KG, Deutschland). Genaue Angaben zur Verstoffwechselung im Tier gibt es für keines der hier verwendeten Pharmaka. Es ist jedoch allgemein bekannt, dass Ratten eine wesentlich höhere Stoffwechselrate haben als der Mensch. Damit könnte auch die Verstoffwechselung der hier verwendeten Pharmaka wesentlich schneller erfolgen als dargestellt.

Gladstone und Black (2000) diskutieren in einer Übersichtsarbeit die vielfältigen Versuche, eine funktionelle Verbesserung nach Schlaganfall mittels medikamentöser Behandlung zu begünstigen. Feeney et al. (1982) gelangen erste Erfolge bei Anwendung von Amphetamin in Kombination mit Symptom-relevanter Erfahrung (rehabilitative Bewegungsbeübung). Diese Verbesserungen scheinen maßgeblich auf einer Erhöhung von Noradrenalin zu beruhen (Feeney und Westerberg, 1990; Feeney, 1997; Gladstone und Black, 2000). Auch unter physiologischen Bedingungen spielt Noradrenalin bei der Durchführung von Bewegung eine Rolle (Whishaw, 2000). Eine Erhöhung von Noradrenalin im Extrazellulärraum des Gehirns fördert die Plastizität (Herwig et al., 2002; Plewnia et al., 2002) und hemmt zerebrale Entzündungen (Feinstein, 1998; Feinstein et al., 2002).

Studien an Ratten und Katzen nach experimentellem Schlaganfall haben gezeigt, dass sich motorische Beeinträchtigungen erfolgreich verbessern lassen durch eine pharmakologische Behandlung mit Amphetamin, jedoch nur in Kombination mit symptom-relevanter Erfahrung (Bewegungsbeübung) (Feeney et al., 1981; Feeney et al., 1982; Feeney und Hovda, 1983). Gilmour et al. (2005) berichteten von einer Steigerung im Greifen allein durch Amphetaminbehandlung. In den zitierten Arbeiten steht der Erfolg der Bewegung im Fokus der Bewertung. Eine qualitative Beschreibung der Bewegung fehlt und somit auch die Diskriminierung zwischen möglicherweise stattfindender Funktionsrestitution und dauerhafter Kompensation von Bewegungsdefiziten.

#### **4.5.1 Pharmakologische Behandlung ohne Bewegungsbeübung**

Reboxetin und Indometazin führten zu einer deutlichen Steigerung im Greiferfolg bei postoperativer Haltung im Standardkäfig, welche nur unter Reboxetin dauerhaft bleibt. Signifikante Unterschiede zu den präoperativen Ausgangswerten im

Greiferfolg konnten nicht gezeigt werden. Über den gesamten postoperativen Zeitraum waren trotz permanenter Verbesserung des akut beeinträchtigten Greiferfolges chronische Veränderungen im Bewegungsmusters nachweisbar. Die Restitution motorisch beeinträchtigter Funktionen war vergleichbar der im Standardkäfig ohne medikamentöse Behandlung.

Reboxetin ermöglicht eine permanente „zielgerichtet-effektive“ Kompensation motorischer Defizite. Die Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit (Herwig et al., 2002; Plewnia et al., 2002) könnte über eine effizientere synaptische Kommunikation in läsionsangrenzenden Gehirnarealen, in entfernten funktionell verwandten motorischen Arealen und im homotopen kontralateralen Kortex zu einer effektiveren „funktionellen Kompensation“ führen, die möglicherweise auch durch eine gesteigerte Synapsenanzahl moduliert wird.

Eine „zielgerichtet-effektive“ Kompensation motorischer Defizite konnten Tiere unter Indometazin nicht dauerhaft leisten. Offenbar schlägt unter Indometazin im Verlauf der postoperativen Phase eine „zielgerichtet-effektive“ Kompensation in eine eher „zufällig-effektive“ Kompensation um.

Einer Erhöhung von Noradrenalin können verschiedene Funktionen zugerechnet werden: eine Suppression (Feinstein, 1998; Feinstein et al., 2002) der durch die Ischämie ausgelösten Entzündungsreaktion (Dirnagl et al., 1999) und eine Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit (Herwig et al., 2002; Plewnia et al., 2002). Welcher Mechanismus in vorliegender Arbeit zugrunde liegt, kann nicht geklärt werden. Vergleichend lässt sich schließen, dass die entzündungshemmende Wirkung von Reboxetin offenbar nicht allein zu einer funktionellen Verbesserung nach Ischämie führt, da Indometazin als Immunsuppressor zwar die Motorik initial verbessert, in seiner dauerhaften Wirkung gegenüber Reboxetin jedoch zurückbleibt. So sprechen gerade die auftretenden Schwankungen und der in der zweiten Phase des postoperativen Beobachtungszeitraums wiederholte Rückgang des Greiferfolges unter Indometazin dafür, dass das Überwinden motorischer Defizite verschiedene Komponenten benötigt. Dabei ist die Erhöhung der neuronalen Erregbarkeit, wie für Reboxetin belegt (Herwig et al., 2002), offensichtlich von großer Bedeutung. Mittels Transkranialer Magnetstimulation (TMS) des motorischen Kortex wurde beim Menschen nach zerebraler Ischämie gezeigt, dass nach der einmaligen Einnahme von 8mg Reboxetin eine gesteigerte kortikale Erregbarkeit mit schnellen qualitativen motorischen Verbesserungen einhergeht (Herwig et al., 2002; Plewnia et al., 2002).

Dagegen scheint die entzündungshemmende Komponente von Indometazin und Reboxetin (Feinstein, 1998; Feinstein et al., 2002) in der subakuten Phase zur effektiven motorischen Kompensation beigetragen zu haben. Vermutlich tragen sowohl die Entzündungshemmung (Feinstein, 1998; Feinstein et al., 2002) als auch die Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit (Herwig et al., 2002; Plewnia et al., 2002) zu einer dauerhaft „zielgerichtet-effektiven“ Kompensation bei.

Die hier bei Applikation von Reboxetin gefundene Steigerung der motorischen Leistung könnte den Ergebnissen bei Probanden entsprechen.

Möglicherweise steht die Wirkung von Reboxetin im direktem Zusammenhang mit der sozialen Interaktion der Tiere bei Gruppenhaltung (Schallert et al., 2000b). Ob Reboxetin bei isolierter Haltung der Tiere den gleichen Effekt hat, bleibt hier offen. Eine isolierte Haltung von Ratten entspricht jedoch nicht einer artgerechten Haltung. Sie ist auch nicht vergleichbar zu den komplexen sozialen Beziehungen innerhalb der Familie.

#### **4.5.2 Pharmakologische Behandlung mit Bewegungsbeübung**

Eine Kombination aus Bewegungsbeübung (EE) und medikamentöser Behandlung mit Reboxetin und Indometazin bewirkte eine frühe und dauerhafte Verbesserung des akut beeinträchtigten Greiferfolges mit Rückkehr zu den präoperativen Werten. Die medikamentöse Behandlung mit Cipramil in Kombination mit einer Bewegungsbeübung steigerte den akut beeinträchtigten Greiferfolg nachhaltig, die präoperativen Ausgangswerte wurden jedoch nicht erreicht. Cipramil brachte für die Tiere im EE keinen weiteren Vorteil. Signifikante Unterschiede im Greiferfolg zwischen den experimentellen Gruppen, welche ohne und mit medikamentöser Behandlung im Enriched Environment gehalten wurden, konnten nicht gezeigt werden.

In allen experimentellen Gruppen, welche postoperativ eine Behandlung aus Bewegungsbeübung und medikamentöser Behandlung erhielten, blieben chronische Veränderungen im Bewegungsmusters trotz Restitution motorisch beeinträchtigter Bewegungskomponenten. Diese Restitution von Bewegungskomponenten glich denen der experimentellen Gruppe ohne medikamentöse Behandlung bei postoperativer Haltung im EE.

Die Haltung der Tiere nach einer zerebralen Ischämie im EE verstärkt offenbar die Effekte von Reboxetin und Indometazin, dies äußert sich insbesondere in einer



frühzeitigen Steigerung des akut beeinträchtigten Greiferfolges. Dagegen zeigte sich unter der Anwendung von Cipramil eine leicht verzögerte Verbesserung des akut beeinträchtigten Greiferfolges, ohne Rückkehr zur Baseline. Andererseits ließ sich in jeder experimentellen Gruppe eine partielle Funktionsrestitution aus dem Bewegungsmuster ablesen. Die Funktionsrestitution war unabhängig von einer pharmakologischen Behandlung. Dies unterstreicht erneut, dass die Verbesserungen im Greiferfolg nur durch die Entwicklung und Manifestierung einer „zielgerichtet-effektiven“ kompensatorischen Bewegungsstrategie realisiert werden konnten. Erhöhte Muskelkraft, verminderte Ataxie und gezielteres Ansteuern der Muskeln für eine bestimmte Bewegung könnten dazu beigetragen haben, die effektive Anwendung kompensierender Bewegungen zu steigern und zu erhalten.

Die postoperative Haltung im Enriched Environment in Kombination mit einer Indometazin-Behandlung zeigte, dass eine zusätzliche Bewegungsbeübung eine effektive Kompensation des akut beeinträchtigten Greiferfolges dauerhaft werden lässt, wie gesehen in der subakuten Phase bei Haltung unter Standardbedingungen. Dagegen scheint der Erfolg nach Reboxetinbehandlung unabhängig von einer zusätzlichen Bewegungsbeübung zu sein.

Die Gabe von Cipramil (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) trägt nicht zu einer Verbesserung des Greiferfolges bei. Dem gegenüber steht eine Studie bei Patienten, in der berichtet wurde, dass eine Erhöhung von Serotonin durch eine einmalige Injektion des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Fluoxetin die Ausübung von Bewegungen durch eine Hyperaktivierung im ipsilateralen primären motorischen Kortex positiv beeinflusst werden konnte (Pariante et al., 2001). Studien an Ratten konnten keinen Hinweis für die Verbesserung motorisch beeinträchtigter Funktionen unter Serotoninerhöhung erbringen (Gladstone und Black, 2000). Auch die Anwendung des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Fluoxetin blieb in Kombination mit rehabilitativen Training bei Ratten erfolglos (Windle und Corbett, 2005).

In der Klinik werden Cipramil und Reboxetin nach Schlaganfall als Antidepressivum eingesetzt (Burrows et al., 1998). Eine antidepressive Wirkung setzt beim Menschen erst nach 3- bis 4- wöchiger Gabe ein (Santarelli et al., 2003). Da nicht bekannt ist, ob eine antidepressive Wirkung nach experimentellen Schlaganfall bei Ratten früher beginnt und die Verbesserung beeinträchtigter Funktionen beeinflusst, wurde das Verhalten der Tiere im Offenfeld und Trocken-Maze-Test geprüft. Diese Tests dienen der Beurteilung der Bewegungs- und Erkundungsaktivität, um einen möglichen

antidepressiven Einfluss der Pharmaka zu testen. Weder Cipramil noch Reboxetin bewirken eine signifikante Aktivierungssteigerung gegenüber einer NaCl-Behandlung bei Ratten. Unter Reboxetin tendieren Ratten eher zu einer Aktivitätsminderung. Möglicherweise ist diese leichte Aktivitätsminderung bei der Durchführung bestimmter motorischer Tests mit einer psychischen Wirkung einer Konzentrationssteigerung verbunden und wirkt sich positiv den Greiferfolges aus. Indometazin werden keinerlei psychische Wirkungen zugeschrieben (Fachinformationen zur Pharmakokinetik der Firma Alparma-ISIS GmbH & Co. KG, Deutschland). Eine Motivationsteigerung durch Indometazin belegen auch die hier beschriebenen Ergebnisse nicht.

Die Kombination aus Bewegungsbeübung (EE) und medikamentöser Behandlung resultiert in einer effektiven Nutzung gegebener kompensatorischer Bewegungsoptionen, d.h. der Entwicklung und dauerhaften Etablierung einer greiferfolgsverbessernden Kompensationsstrategie.

#### **4.6 Nutzung von kompensatorischen Bewegungskomponenten und effektive Eingliederung wiederkehrender motorischer Funktionen**

Eine geringfügige Verbesserung des durch Ischämie akut beeinträchtigten Greiferfolges war innerhalb des postoperativen Zeitraums in allen experimentellen Gruppen zu sehen. Dagegen erforderte eine dauerhaft erfolgreiche Kompensation beeinträchtigter motorischer Funktionen offenbar eine Bewegungsbeübung oder medikamentöse Behandlung mit Reboxetin oder Indometazin, denn unabhängig vom präoperativen Greiferfolg profitieren dann alle Tiere. Die motorischen Fähigkeiten vor der Ischämie könnten, wie hier experimentell gezeigt, bei der Behandlung motorischer Störungen eine wichtige Rolle spielen und sollten daher in die Therapieentwicklung einbezogen werden. Hohe motorische Fähigkeiten (z. B. erleichtertes Bewegungslernen) könnten entscheidende Vorteile bergen insbesondere für eine effektivere Nutzbarmachung neuronaler Plastizität bei der Überwindung motorischer Defizite. Interessanterweise profitieren die guten Lerner am meisten von einer kombinierten Behandlung aus Bewegungsbeübung und medikamentöser Behandlung. Frühere Studien zeigen bereits, dass nur die erfolgreiche Entwicklung und Anwendung einer kompensatorischen Bewegungsstrategie die Tiere in die Lage versetzt, einen durch zerebrale Ischämie akut beeinträchtigten Greiferfolg zu verbessern (Friel und Nudo, 1998; Whishaw,

2000; Metz et al., 2005). Die in vorliegender Arbeit entwickelte Analyse der Greifbewegung zeigt erstmals, dass der Greiferfolg von der Hinbewegung der Greifhand zum Objekt abhängt. So scheint eine erfolgreiche Kompensation vor allem auch für die Hinbewegung kritisch zu sein. Kompensatorische Bewegungen umfassen die Positionierung des Körpers vor dem Pellet, den Beginn der Armbewegung, das Anziehen des Ellenbogens an den Körper und Gewichtsverlagerungen während des Griffes, bei der Vorwärtsbewegung der Greifhand, beim Pronieren der Greifhand über dem Pellet, beim Greifen des Pellets und bei der Zuführung des Pellets zum Mund. Basierend auf benutzungsverwandter Erfahrung ist es denkbar, dass die Tiere individuell für verschiedene kompensatorische Bewegungsstrategien entscheiden. In der Literatur wird in diesem Zusammenhang über die Gewinnung neuer Freiheitsgrade diskutiert, welche dem motorisch Beeinträchtigten gestatten sollen, effektiv zu kompensieren (Bernstein, 1967; Stein, 1998; Roby-Brami et al., 2003; Michaelson et al., 2004; Metz et al., 2005). Die Autoren schlagen vor, kompensatorische Bewegungen entsprechend der Steigerung der Freiheitsgrade zu charakterisieren (Bernstein, 1967; Stein, 1998; Roby-Brami et al., 2003; Michaelson et al., 2004; Metz et al., 2005). Physiologische Bewegungen folgen jedoch einem effektiven, d.h. energiesparenden Prinzip (Bernstein, 1967). Anschaulich gesprochen: Um zu greifen, ist es für einen gesunden Menschen nicht nötig, den Oberkörper extrem auszulenken und damit die Distanz zum Greifobjekt zu verkürzen oder etwa die Schulter nach oben zu ziehen, um den Arm zu heben. Es genügt, den Arm anzuwinkeln, dabei anzuheben und auszustrecken. Im Falle einer durch motorische Beeinträchtigung erzwungenen Kompensation handelt es sich nach meiner Meinung prinzipiell nicht um einen Zugewinn an Freiheitsgraden, sondern um die Nutzung verbleibender Freiheitsgrade. Kompensation spiegelt dabei den Verlust an Freiheitsgraden wider, welcher auf die Ischämie und nachfolgenden Funktionsverlust zurückgeht. Dies schließt nicht aus, dass im postischämischen Zeitverlauf eine partielle Funktionsrestitution den Rückgewinn an Freiheitsgraden für eine Bewegung ermöglicht.

Die Kompensationsbewegungen beim Greifen sind zum Beispiel axial- proximale Körperdrehungen, Gewichtsverlagerungen zur gesunden Körperseite, passive Unterstützung der Extremitäten und Bevorzugung der gesunden Extremität. Diese chronischen Veränderungen im Bewegungsmuster neben dem gezeigten Greiferfolg belegen eindeutig, dass es für Ratten nach einer zerebralen Ischämie im

sensorimotorischen Kortex unumgänglich ist, eine effektive Bewegungsstrategie zu entwickeln (Whishaw, 2000; Metz et al., 2005). Diese wird durch Reintegration wiederkehrender motorischer Funktionen während des postoperativen Zeitraums moduliert.

Eine erfolgreiche Kompensation bei der Rückführung der Greifhand zum Konsum des Pellets scheint unabhängig von einer Bewegungsbeübung besser zu gelingen als die Hinbewegung zum Pellet. Die Tiere senken ihren Oberkörper bis auf den Boden, nachdem die Greifhand in die Box zurückgezogen wurde. Somit können sie die Greifhand durch Gewichtsverlagerung drehen oder sie nehmen die nicht beeinträchtigte Vorderpfote zur Hilfe, um das Pellet zum Mund zu führen.

Eine Bewegungsbeübung im Enriched Environment zielt nicht speziell auf die Beübung bestimmter Bewegungen ab. Die Ausstattung des Käfigs und die Möglichkeit zur sozialen Interaktion der Tiere scheinen im EE hinreichend groß, um neue Bewegungsstrategien zu festigen. Dagegen genügt die Gruppenhaltung im Standardkäfig offenbar nicht. Hierbei könnte das Ausmaß der Läsion eine entscheidende Rolle gespielt haben, denn Ratten sind nach kleineren photothrombotische Läsionen in der Lage, ihren Greiferfolg zu verbessern (Metz et al., 2005). Es konnte demonstriert werden, dass komplexes rehabilitatives Training eine Verbesserung des motorischen Verhaltens beschleunigt (Nudo et al., 1996a), andererseits fördert das Training spezifischer Aufgaben die strukturelle Reorganisation (Kleim et al., 1998a). Dies unterstreicht die hohe Bedeutung motorischen Trainings für die Förderung von funktioneller Erholung und/oder Kompensation nach ischämischem Schlaganfall.

Eine erfolgreiche Kompensation motorischer Defizite bleibt von vielen Faktoren abhängig, u. a. der Läsionsgröße und Läsionslokalisation im motorischen System, Entzündungsreaktionen, präläsionelle motorische Fähigkeiten und postoperative Therapiemaßnahmen. Die in einer Therapie angestrebten erholungsfördernden Maßnahmen sollten vor allem potentielle postläsionelle plastische Veränderungen ansprechen und deren Vorteile nutzen.

#### **4.7 Reorganisation des ZNS nach zerebraler Ischämie**

Zerebrale Ischämien resultieren in einer Serie von typischen pathophysiologischen Ereignissen, welche sich mit der Zeit entwickeln und nicht nur auf die Läsion begrenzt bleiben (Feeney und Baron, 1986; Dirnagl et al., 1999). Eine zerebrale

Ischämie ist primär gekennzeichnet durch einen Infarktkern (nekrotischer neuraler Zelltod) und einen peri-läsionellen Bereich, die so genannte Penumbra. Die Penumbra ist charakterisiert durch partielle und reversible Ischämie, hier finden auch verstärkt apoptotische Prozesse statt (Hossmann, 1998; Witte et al., 2000). Eine Photothrombose im Rattengehirn bedingt ausgedehnte reaktive molekulare und elektrophysiologische Veränderungen, die auch den kontralateralen Kortex erfassen. Es finden entzündliche Veränderungen in der Umgebung der Läsion (Jander et al., 1998; Schroeter et al., 1999; Jander et al., 2001) und Veränderungen in der Bindung und Verteilung von Rezeptoren statt (Neumann-Haefelin et al., 1999; Redecker et al., 2000). Eine Veränderung der Zusammensetzung der GABA-Rezeptor-Untereinheiten wurde nach Photothrombose bilateral nachgewiesen (Neumann-Haefelin et al., 1998; Redecker et al., 2000) und wird möglicherweise über exzitatorische Signalkaskaden vermittelt (Neumann-Haefelin et al., 1998). Diese Veränderungen resultieren in einer verminderten funktionellen Hemmung und einer erhöhten neuronalen Spontanentladungsrate, weiterhin findet eine verstärkte Langzeitpotenzierung statt (Hagemann et al., 1998; Neumann-Haefelin et al., 1998; Reinecke et al., 1999; Redecker et al., 2000). Die Veränderungen halten zum Teil über mehrere Monate an und haben möglicherweise auch Einfluss auf eine Funktionsrestitution. Eine veränderte kortikale Erregbarkeit nach MCAO steht in Verbindung mit einer Veränderung kortikaler repräsentativer Felder (Reinecke et al., 2003), welche die Plastizität sensorischer Areale unterstreicht. Mehrere Studien an Nagern weisen darauf hin, dass plastische Veränderungen nach Läsion in der kontralateralen Gehirnhälfte zur funktionellen Erholung beitragen können (Jones und Schallert, 1992; Jones und Schallert, 1994; Jones et al., 1996; Napieralski et al., 1996; Biernaskie und Corbett, 2001; Carmichael und Chesselet, 2002). Nach elektrolytischen Läsionen zeigten kortikale Neurone der Schicht V anatomische Veränderungen (Jones und Schallert, 1994; Jones et al., 1996) im Dendritenbaum und eine Erhöhung der Synapsenzahl kontralateral homotop zur Läsion. Diese Veränderungen erreichten 18 Tage nach der Läsion ein Maximum und waren nach 3 Monaten nicht mehr nachweisbar (Jones et al., 1996). Nach kortikaler Thermoläsion fanden Carmichael und Chesselet (2002) kontralateral ein kortikostriatales Axonenwachstum. Biernaskie und Corbett (2001) zeigten, dass Endothelin-1-induzierte Läsionen die Komplexität und Länge der Dendriten pyramidalen Zellen der kortikalen Schicht V in der kontralateralen nicht läsierten Hemisphäre steigert.

Diese experimentellen Daten werden unterstützt durch klinische Studien, welche einen signifikanten Beitrag der kontralateralen Hemisphäre zur funktionellen Erholung aufzeigten (Netz et al., 1997; Cuadrado et al., 1999; Kopp et al., 1999). Ein durch post-ischämisches Inosin stimuliertes axonales Wachstum in der intakten Hemisphäre und Neuinnervierung denervierter Regionen in Mittelhirn und Rückenmark korrelieren mit funktioneller Verbesserung (Chen et al., 2002).

Die bei postischämischer Haltung resultierenden Verbesserungen sensorimotorischer Funktionen werden begleitet von veränderter Genexpression und höherer Spinedichte kortikaler pyramidalen Zellen kontralateral zum Infarkt (Grabowski et al., 1995; Ohlsson und Johansson, 1995; Netz et al., 1997; Dahlqvist et al., 1999; Johansson und Belichenko, 2002). Allein die Haltung im Enriched Environment unter normalen Bedingungen führt bereits zu einer gesteigerten Synaptogenese, erhöhter synaptischer Plastizität und Neuorganisation kortikaler Areale (Black et al., 1990; Kleim et al., 1998b). Nach globaler zerebraler Ischämie steigert EE die synaptische Plastizität in der CA1 Region des Hippokampus (Briones et al., 2004). EE wirkt postischämisch leistungssteigernder als das Benutzen eines Laufrades, eine isolierte Haltung oder Standardhaltung oder einer sozialen doch reizarmen Haltung (Risedal et al., 2002). Eine Photothrombose steigert die Neuroneogenese im Gyrus dentatus des Hippokampus (Kluska et al., 2005), diese könnte potentiell räumliches Lernen und Gedächtnis nach Schlaganfall verbessern (Dahlqvist et al., 2004). Bisher gibt es jedoch keinen Hinweis auf eine gesteigerte Lern- und Gedächtnisleistung in diesem Kontext (Kluska et al., 2005; Shanina et al., 2005).

Die Veränderungen der Genexpression nach einer zerebralen Ischämie zeigen gemeinsame Merkmale mit Prozessen, welche bei der neuronalen Entwicklung aktiv sind (Cramer und Chopp, 2000). So werden im Besonderen Proteine re-exprimiert die für die zerebrale Plastizität eine große Rolle spielen (Cramer und Chopp, 2000). Rehabilitatives Training von Ratten nach fokaler zerebraler Ischämie unterstützt die neuronale Reorganisation im an die Schädigung angrenzenden kortikalen Gewebe und verbessert tatsächlich die zerebrale Funktionalität (Nudo, 1999; Biernaskie und Corbett, 2001). Untersuchungen an Patienten und Primaten weisen gleiche Prozesse auf (Green, 2003; Nudo, 2003b). Nudo (2003) zeigte, dass der Erwerb motorischer Geschicklichkeit vorhersehbare funktionelle Veränderungen innerhalb des motorischen Kortex induziert. Durch Verletzungen des motorischen Kortex durch Schlaganfall werden jedoch auch funktionelle Verluste im nicht betroffenen Gewebe

verursacht. Diese Prozesse interagieren, so dass nach kortikaler Verletzung der Widererwerb geschickter Bewegungen Typ und Qualität der funktionellen Plastizität beeinflusst, welche im intakten unbeschädigten Kortex stattfindet.

#### **4.8 Plastizität bei funktioneller Erholung und/oder funktioneller Kompensation**

Dijkhuizen et al. (2001) konnten mittels MRI zeigen, dass es bei Ratten nach MCAO zu einer Aktivierung im Perinfarktgebiet und in der kontraläsionellen Hemisphäre während der frühen und späten Phasen von funktioneller Erholung kommt. Übereinstimmungen mit diesen Ergebnissen zeigen Studien bei Patienten (Cao et al., 1998; Cramer, 2003). Cramer et al. (1997) berichten, dass bei Schlaganfallpatienten die Fingerbewegungen der beeinträchtigten Hand von einer gesteigerten Aktivität des kontraläsionellen Kortex und des prämotorischen Kortex sowie des ipsilateralen supplementären motorischen Kortex ausgehen. Cao et al. (1998) fanden bei 6 von 8 Schlaganfallpatienten eine gesteigerte bilaterale Aktivität im sensorimotorischen Kortex während der Bewegung der betroffenen Hand. Einer weitere MRI Studie weist insbesondere in der frühen Phase nach dem Schlaganfall kontraläsionell eine stark gesteigerte Aktivierung auf, gefolgt von einer Steigerung der ipsiläsionellen Aktivität in der chronischen Phase (Marshall et al., 2000). Bei Patienten nach Schlaganfall wird eine tatsächliche Verbesserung motorischer Defizite einer verstärkten Plastizität in der ischämischen Hemisphäre zugeschrieben (Rossini et al., 2003; Cramer, 2004). Dabei besteht ein Zusammenhang mit dem Grad der postläsionellen Beeinträchtigung. Patienten mit schlechter Funktionserholung zeigen eine stärkere bilaterale und überdies ausgedehntere funktionsabhängige Aktivierungen primärer und sekundärer motorischer Areale (Rossini et al., 2003). Bei Patienten mit guter funktioneller Erholung entspricht das Aktivierungsmuster bei Bewegungen weitgehend dem von Kontrollpersonen (Krakauer, 2004). Eine starke Aktivierung des kontraläsionellen Kortex ist nur mit einer geringen Verbesserung motorischer Defizite verknüpft (Calautti et al., 2001). Als generelle Regel gilt, verstärkte kortikale Reorganisation außerhalb des primären sensorimotorischen Kortex verstärkt die interhemisphärische Asymmetrie und ist mit einer geringen Verbesserung auftretender motorische Defizite assoziiert (Rossini et al., 1998; Rossini et al., 2001). Die beste Erholung verlief mit einer progressiven Beschränkung der Aktivierung auf die läsionsumgebenden Gebiete, dagegen

repräsentiert eine anhaltende Aktivierung der nicht beeinträchtigten Hemisphäre maladaptive (nicht lernfähige, nicht anpassungsfähige) Plastizität (Heiss et al., 1999). Zwei Hauptmechanismen werden für die plastischen Veränderungen im Aktivierungsmuster nach Schlaganfall in Erwägung gezogen: 1) die Demaskierung oder Verstärkung existierender Bahnen durch Enthemmung und/oder Potenzierung, 2) die Ausbildung neuer neuronaler Schaltkreise durch neuronale Verzweigungen und/oder Synaptogenese (Lee und van Donkelaar, 1995; Seil, 1997; Steinberg und Augustine, 1997). Immunhistochemische Studien nach zerebraler Ischämie an Ratten liefern Hinweise für neue Verzweigungen von Fasern überlebender Neurone im Grenzbereich der Ischämie, ebenso im kontraläsionellen Kortex (Jones und Schallert, 1992; Stroemer et al., 1995; Jones et al., 1996; Kawamata et al., 1997). Die Konsolidierung neuer anatomischer Verbindungen bedarf vermutlich einer Dauer von mehreren Tagen bis Wochen (Jones und Schallert, 1992; Jones et al., 1996). Elektrophysiologische Untersuchungen belegen eine gesteigerte Erregbarkeit und gesteigerte Langezeitpotenzierung (LTP) über synaptische Effektivität in den Gebieten, welche die kortikale Läsion umgeben und darüber hinaus in kontraläsionellen Gebieten (Jones und Schallert, 1992; Jones et al., 1996; Hagemann et al., 1998; Reinecke et al., 1999). Diese akut gesteigerte Erregbarkeit wird wahrscheinlich vermittelt durch eine reduzierte GABA( $\gamma$ -Aminobuttersäure)erge Hemmung und/oder eine Steigerung glutamaterger Antworten, welche frühzeitig nach Läsionen in der kontraläsionellen Hemisphäre auftreten (Neumann-Haefelin et al., 1998; Reinecke et al., 1999; Redecker et al., 2000). Die durch Stimulation in einer frühen Phase nach Schlaganfall hervorgerufenen Antworten in der kontraläsionellen Hemisphere weisen Ähnlichkeiten auf zu einer Demaskierung und Potenzierung bestehender neuronaler Schaltkreise (Dijkhuizen et al., 2001). Die Rolle der gesteigerten kontraläsionellen Aktivierung für die funktionelle Erholung wird noch immer diskutiert. Sie könnte durch Potenzierung nicht kreuzender kortikospinaler Bahnen direkt bei der Wiederherstellung von Funktionen der ipsilateralen Extremität helfen. Adulte Ratten entwickelten nach MCAO eine kontraläsionelle maximale Aktivierung, während sensorimotorische Funktionen noch stark beeinträchtigt bleiben (Dijkhuizen et al., 2001). Ferner könnte die kontraläsionelle Hemisphäre eine adaptierende Rolle bei der Unterstützung ipsiläsioneller Aktivierung (Funktionsverbesserung) spielen (Dijkhuizen et al., 2001). So zeigten adulte Ratten vier Wochen nach Ischämie erneut Beeinträchtigungen bei



einer Greifbewegung, nachdem der kontralaterale motorische Kortex gezielt inaktiviert wurde (Biernaskie et al., 2005). Diese Studie belegt überdies eine klare Abhängigkeit der verstärkten Einbeziehung des kontralateralen Kortex in Prozesse funktioneller Erholung von der Läsionsgröße (Biernaskie et al., 2005). Schlaganfallpatienten mit schlechten motorischen Leistungen zeigen eine stärkere bilaterale Aktivierung (Johansen-Berg et al., 2002b; Biernaskie et al., 2005), die offenbar die funktionellen Defizite reflektiert. Zwar gibt es beim Menschen eine Veränderung im Aktivierungsmuster nach einem Schlaganfall, eine tatsächliche Verbesserung motorischer Defizite wird jedoch verstärkter Plastizität in der geschädigten Hemisphäre zugeordnet (Rossini et al., 2003; Cramer, 2004). Erweiterte periläsionelle kortikale Aktivierung könnte eine Modifikation existierender neuronaler Schaltkreise oder ein Wachstum neuer Verbindungen bedeuten. Dies könnte die grundsätzliche Basis für eine nachhaltige funktionelle Erholung sein. Zusätzlich zu den ausgedehnten kontraläsionellen Antworten im menschlichen Gehirn konnten Dijkhuizen et al. (2001) eine bilaterale Aktivierung im Thalamus und Kollikulus superior detektieren, insbesondere 3 Tage nach dem Insult. Die Einbeziehung des Thalamus, welcher als Schaltstation sensorimotorische Informationen weiterverarbeitet und bilaterale Verbindungen zum Kortex unterhält, sowie des Kollikulus superior, einem multisensorischen Integrationszentrum, könnte die kortikale Reorganisation gegebenenfalls in beiden Hemisphären befördern. Ward et al. (2003) konnten beim Menschen zeigen, dass nicht nur kortikale Areale, wie der homotope kontralaterale Kortex, prämotorische Areale und supplementäre motorische Area (SMA) bei einer funktionellen Erholung integriert sind, sondern auch Striatum, Thalamus und Zerebellum einbezogen werden (Rossini et al., 2003).

Ziel aktueller Forschungen ist es Plastizität zu fördern und zu optimieren, um nach Schlaganfall die Wiederherstellung beeinträchtigter Funktionen zu steigern. Zahlreiche Studien belegen einen deutlich positiven Effekt durch EE (Will und Kelche, 1992; Grabowski et al., 1995; Ohlsson und Johansson, 1995; Johansson, 1996; Biernaskie und Corbett, 2001; Biernaskie et al., 2004). Die Exposition von Ratten ins EE unmittelbar oder zwei Wochen nach der Läsion verbessert motorische Funktionen in einem Greiftest, Leiter-Lauftest und Balken-Lauftest (Biernaskie et al., 2004).

Schlaganfallpatienten zeigten eine gesteigerte kortikale Reorganisation sowie signifikante Verbesserungen motorischer Funktionen durch intensive therapeutische

Interventionen, wenn der Schlaganfall mehr als ein Jahr zurück lag (Taub et al., 1993; Miltner et al., 1999; van der Lee et al., 1999; Liepert et al., 2000a; Lum et al., 2002; Fasoli et al., 2003). Pharmakotherapie in Kombination mit symptom-relevanter Erfahrung hatte nicht nur bei Tieren, sondern auch in einigen Patientenstudien positive Effekte bei der Verbesserung motorisch beeinträchtigter Funktionen (Gladstone und Black, 2000; Pariente et al., 2001; Scheidtmann et al., 2001; Adkins und Jones, 2005). Über eine optimale Anwendung dieser Behandlungsmethoden wird allerdings in der Literatur noch diskutiert. Wie Schallert et al. (1997) gezeigt haben, kann eine zu früh erzwungene Benutzung schädlich für eine Überwindung motorischer Defizite sein. Eine komplexe Umgebung mit der Möglichkeit, ungezwungen Bewegungen zu üben und die Intensität der Benutzung der beeinträchtigten Extremitäten selbst zu steigern, scheint die optimale Basis für die Verbesserung motorisch beeinträchtigter Funktionen zu sein. Eine zusätzliche spezielle Bewegungsübung (Greiftraining), die speziell auf die Übung bestimmter Bewegungen ausgelegt ist, fördert die Verbesserung motorischer Beeinträchtigungen (Adkins und Jones, 2005; Biernaskie et al., 2005), sollte aber zeitlich wie auch in der Intensität optimal abgestimmt werden.

Wie in der vorliegenden Studie gezeigt, wurden einige durch zerebrale Ischämie initial verlorene Funktionen durch Kompensation wiederhergestellt. Eine frühe „zielgerichtet-effektive“ funktionelle Kompensation und eine Wiedereingliederung wiederkehrender Funktionen für dauerhaft erfolgreiche Verbesserungen der Motorik (gesteigerte Leistung bei motorischen Tests) gelang den Tieren nur durch Bewegungsübung oder medikamentöse Behandlung oder eine Kombination beider Behandlungsmethoden. Dies zeigt, dass die effektive Nutzung plastischer Veränderungen (Dijkhuizen et al., 2001; Biernaskie et al., 2005) einer Unterstützung bedarf und erreicht werden kann durch eine Bewegungsübung, durch medikamentöse Behandlung und besonders effektiv durch eine Kombination aus Bewegungsübung und medikamentöser Behandlung (Reboxetin, Indometazin), unabhängig wo genau im ischämisch betroffenen Gehirn eine Funktionsverbesserung stattfindet.

#### **4.9 Klinische Relevanz**

In dieser Studie wurde am Tag des ischämischen Insults mit der Applikation der verwendeten Pharmaka begonnen. Beim Menschen ist es bisher nicht gelungen, den

Zeitpunkt für die Applikation und Dosierung der Pharmaka zu optimieren (Gladstone und Black, 2000). Naturgemäß besteht bei Patienten die Schwierigkeit, homogene Gruppen zu bewerten (Sonde et al., 2001; Gladstone et al., 2006). Dennoch scheint eine Noradrenalin-erhöhung plastische Veränderungen zu fördern oder besser zu nutzen, da kompensatorische und funktionell restituierende Bewegungen die Motorik verbessern. Eine reizintensive Umgebung trägt vor allem zu einer erfolgreichen Kompensation bei, dabei werden zerebrale plastische Veränderungen offenbar effektiver genutzt. Von einer Kombination beider Behandlungsmethoden (Bewegungsbeübung und durch Indometazin- und Reboxetin-Behandlung) profitieren die Tiere früher und dauerhaft. Eine Behandlung mit Reboxetin scheint für die klinische Praxis vielversprechend, bleibt jedoch abzuwarten. Der Therapieerfolg scheint mit den individuellen motorischen Fähigkeiten vor dem Insult in Zusammenhang zu stehen. So profitieren Tiere mit einem hohen Niveau motorischer Fähigkeiten ausschließlich von einer kombinierten postischämischen Behandlung.

## **5. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob es möglich ist, mit Hilfe von Bewegungsbeübung oder durch Kombination von Bewegungsbeübung mit einer medikamentösen Behandlung die funktionelle Erholung nach einem experimentellen Schlaganfall im sensorimotorischen Kortex der Ratte zu fördern. Es sollte geklärt werden, ob 1) die ausgewählten Behandlungsmethoden eine Funktionsrestitution im Greifen bei adulten Ratten fördern und 2) diese motorischen Verbesserungen tatsächlich auf eine Funktionsrestitution oder auf funktionelle Kompensation zurückgehen.

Die Überwindung funktioneller Defizite wird beeinflusst von der Effektivität der Bewegung vor der Ischämie (individuelle motorische Intelligenz). Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Haltung im Enriched Environment einen positiven Effekt auf die Verbesserung motorischer Defizite nach experimentellem Schlaganfall hatte. Dieser Effekt kann in Kombination mit einer Reboxetin- oder Indometazin-Behandlung noch verstärkt werden. Eine Haltung im Standardkäfig trug dagegen in keiner Weise zu einer angestrebten Verbesserung der Motorik bei.

Alleinige medikamentöse Behandlung scheint nur für Reboxetin anhaltend effektiv zu sein. Keiner dieser hier geprüften Behandlungsmethoden steigert die Funktionsrestitution (Erholung), sondern sie fördern die Entwicklung und dauerhafte Etablierung effektiver kompensatorischer Bewegungsstrategien.

## 6. Literaturverzeichnis:

- Adkins DL, Jones TA. (2005) D-amphetamine enhances skilled reaching after ischemic cortical lesions in rats. *Neurosci Lett* 380:214-218
- Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. (1980) Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 58:113-130
- Allard T, Clark SA, Jenkins WM, Merzenich MM. (1991) Reorganization of somatosensory area 3b representations in adult owl monkeys after digital syndactyly. *J Neurophysiol* 66:1048-1058
- Artola A, Singer W. (1987) Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex. *Nature* 330:649-652
- Bach-y-Rita P. (1990) Brain plasticity as a basis for recovery of function in humans. *Neuropsychologia* 28:547-554
- Bach y Rita P. (1981) Central nervous system lesions: sprouting and unmasking in rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 62:413-417
- Back T. (1998) Pathophysiology of the ischemic penumbra--revision of a concept. *Cell Mol Neurobiol* 18:621-638
- Back T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD. (1996) Induction of spreading depression in the ischemic hemisphere following experimental middle cerebral artery occlusion: effect on infarct morphology. *J Cereb Blood Flow Metab* 16:202-213
- Back T, Hemmen T, Schuler OG. (2004) Lesion evolution in cerebral ischemia. *J Neurol* 251:388-397
- Ballermann M, Metz GA, McKenna JE, Klassen F, Whishaw IQ. (2001) The pasta matrix reaching task: a simple test for measuring skilled reaching distance, direction, and dexterity in rats. *J Neurosci Methods* 106:39-45
- Barbay S, Zoubina EV, Needham KD, Frost SB, Eisner-Janowics I, Stowe AM, Dancause N, Plautz EJ, Nudo RJ. (2004) D-Amphetamine enhances effects of training on recovery of motor skills in squirrel monkeys following an ischemic infarct in primary motor cortex (M1). *Society for Neuroscience Abstract* 30, 807.2
- Bayona NA, Bitensky J, Teasell R. (2005) Plasticity and reorganization of the uninjured brain. *Top Stroke Rehabil* 12:1-10
- Bernstein N. (1967) The coordination and regulation of movement. *Pergamon Press*
- Bezard E, Dovero S, Belin D, Duconger S, Jackson-Lewis V, Przedborski S, Piazza PV, Gross CE, Jaber M. (2003) Enriched environment confers resistance to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and cocaine: involvement of dopamine transporter and trophic factors. *J Neurosci* 23:10999-11007
- Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D. (2004) Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 24:1245-1254
- Biernaskie J, Corbett D. (2001) Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. *J Neurosci* 21:5272-5280
- Biernaskie J, Szymanska A, Windle V, Corbett D. (2005) Bi-hemispheric contribution to functional motor recovery of the affected forelimb following focal ischemic brain injury in rats. *Eur J Neurosci* 21:989-999

- Binkofski F, Seitz RJ, Arnold S, Classen J, Benecke R, Freund HJ. (1996) Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke. *Ann Neurol* 39:460-470
- Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. (1990) Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:5568-5572
- Borucki SJ, Langberg J, Reding M. (1992) The effect of dextroamphetamine on motor recovery after stroke. *Neurology Abstract*
- Briones TL, Suh E, Jozsa L, Hattar H, Chai J, Wadowska M. (2004) Behaviorally-induced ultrastructural plasticity in the hippocampal region after cerebral ischemia. *Brain Res* 997:137-146
- Broeks JG, Lankhorst GJ, Rumping K, Prevo AJ. (1999) The long-term outcome of arm function after stroke: results of a follow-up study. *Disabil Rehabil* 21:357-364
- Buchkremer-Ratzmann I, August M, Hagemann G, Witte OW. (1996) Electrophysiological transcortical diaschisis after cortical photothrombosis in rat brain. *Stroke* 27:1105-1109; discussion 1109-1111
- Buchkremer-Ratzmann I, Witte OW. (1997) Pharmacological reduction of electrophysiological diaschisis after photothrombotic ischemia in rat neocortex. *Eur J Pharmacol* 320:103-109
- Buonomano DV, Merzenich MM. (1996) Associative synaptic plasticity in hippocampal CA1 neurons is not sensitive to unpaired presynaptic activity. *J Neurophysiol* 76:631-636
- Burrows GD, Maguire KP, Norman TR. (1998) Antidepressant efficacy and tolerability of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine: a review. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 14:4-7
- Calautti C, Baron JC. (2003) Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 34:1553-1566
- Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, Marie RM, Baron JC. (2001) Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery. *Neuroreport* 12:3883-3886
- Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, Levine SR, Welch KM. (1998) Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke* 29:112-122
- Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, Dorsey L, Rundquist P, Ugurbil K. (2002) Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain* 125:773-788
- Carmichael ST, Chesselet MF. (2002) Synchronous neuronal activity is a signal for axonal sprouting after cortical lesions in the adult. *J Neurosci* 22:6062-6070
- Castro-Alamancos MA, Borrel J. (1995) Functional recovery of forelimb response capacity after forelimb primary motor cortex damage in the rat is due to the reorganization of adjacent areas of cortex. *Neuroscience* 68:793-805
- Chen P, Goldberg DE, Kolb B, Lanser M, Benowitz LI. (2002) Inosine induces axonal rewiring and improves behavioral outcome after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:9031-9036
- Chen R, Tam A, Butefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, Cohen LG. (1998) Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 80:2870-2881

- Chen ZL, Strickland S. (1997) Neuronal death in the hippocampus is promoted by plasmin-catalyzed degradation of laminin. *Cell* 91:917-925
- Choi DW. (1992) Excitotoxic cell death. *J Neurobiol* 23:1261-1276
- Cole KJ. (1991) Grasp force control in older adults. *J Mot Behav* 23:251-258
- Cole KJ, Rotella DL, Harper JG. (1999) Mechanisms for age-related changes of fingertip forces during precision gripping and lifting in adults. *J Neurosci* 19:3238-3247
- Cousin MA, Hurst H, Nicholls DG. (1997) Presynaptic calcium channels and field-evoked transmitter exocytosis from cultured cerebellar granule cells. *Neuroscience* 81:151-161
- Cramer SC. (2003) Functional magnetic resonance imaging in stroke recovery. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 14:S47-55
- Cramer SC. (2004) Functional imaging in stroke recovery. *Stroke* 35:2695-2698
- Cramer SC, Chopp M. (2000) Recovery recapitulates ontogeny. *Trends Neurosci* 23:265-271
- Crisostomo EA, Duncan PW, Propst M, Dawson DV, Davis JN. (1988) Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann Neurol* 23:94-97
- Cruz Martinez A, Tejada J, Diez Tejedor E. (1999) Motor hand recovery after stroke. Prognostic yield of early transcranial magnetic stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 39:405-410
- Cuadrado ML, Egido JA, Gonzalez-Gutierrez JL, Varela-De-Seijas E. (1999) Bihemispheric contribution to motor recovery after stroke: A longitudinal study with transcranial doppler ultrasonography. *Cerebrovasc Dis* 9:337-344
- D'Esposito M, Zarahn E, Aguirre GK, Rypma B. (1999) The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response. *Neuroimage* 10:6-14
- Dahlqvist P, Ronnback A, Bergstrom SA, Soderstrom I, Olsson T. (2004) Environmental enrichment reverses learning impairment in the Morris water maze after focal cerebral ischemia in rats. *Eur J Neurosci* 19:2288-2298
- Dahlqvist P, Zhao L, Johansson IM, Mattsson B, Johansson BB, Seckl JR, Olsson T. (1999) Environmental enrichment alters nerve growth factor-induced gene A and glucocorticoid receptor messenger RNA expression after middle cerebral artery occlusion in rats. *Neuroscience* 93:527-535
- Delbono O. (2003) Neural control of aging skeletal muscle. *Aging Cell* 2:21-29
- Dijkhuizen RM, Ren J, Mandeville JB, Wu O, Ozdag FM, Moskowitz MA, Rosen BR, Finklestein SP. (2001) Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:12766-12771
- Dijkhuizen RM, Singhal AB, Mandeville JB, Wu O, Halpern EF, Finklestein SP, Rosen BR, Lo EH. (2003) Correlation between brain reorganization, ischemic damage, and neurologic status after transient focal cerebral ischemia in rats: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 23:510-517
- Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. (1999) Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 22:391-397
- Dobkin JA, Levine RL, Lagreze HL, Dulli DA, Nickles RJ, Rowe BR. (1989) Evidence for transhemispheric diaschisis in unilateral stroke. *Arch Neurol* 46:1333-1336

- Dorfman LJ, Bosley TM. (1979) Age-related changes in peripheral and central nerve conduction in man. *Neurology* 29:38-44
- Dum RP, Strick PL. (1996) Spinal cord terminations of the medial wall motor areas in macaque monkeys. *J Neurosci* 16:6513-6525
- Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J. (1992) Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke* 23:1084-1089
- Dutta C, Hadley EC, Lexell J. (1997) Sarcopenia and physical performance in old age: overview. *Muscle Nerve Suppl* 5:S5-9
- Einon DF, Morgan MJ, Will BE. (1980) Effects of post-operative environment on recovery from dorsal hippocampal lesions in young rats: tests of spatial memory and motor transfer. *Q J Exp Psychol* 32:137-148
- Erdo SL, Wolff JR. (1990) Postnatal development of the excitatory amino acid system in visual cortex of the rat. Changes in uptake and levels of aspartate and glutamate. *Int J Dev Neurosci* 8:205-208
- Erecinska M, Silver IA. (1994) Ions and energy in mammalian brain. *Prog Neurobiol* 43:37-71
- Ernst E. (1990) A review of stroke rehabilitation and physiotherapy. *Stroke* 21:1081-1085
- Faraji J, Metz GA. (2007) Sequential bilateral striatal lesions have additive effects on single skilled limb use in rats. *Behav Brain Res* 177:195-204
- Fasoli SE, Krebs HI, Hogan N. (2004a) Robotic technology and stroke rehabilitation: translating research into practice. *Top Stroke Rehabil* 11:11-19
- Fasoli SE, Krebs HI, Stein J, Frontera WR, Hogan N. (2003) Effects of robotic therapy on motor impairment and recovery in chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 84:477-482
- Fasoli SE, Krebs HI, Stein J, Frontera WR, Hughes R, Hogan N. (2004b) Robotic therapy for chronic motor impairments after stroke: Follow-up results. *Arch Phys Med Rehabil* 85:1106-1111
- Feeney DM. (1997) From laboratory to clinic: noradrenergic enhancement of physical therapy for stroke or trauma patients. *Adv Neurol* 73:383-394
- Feeney DM, Baron JC. (1986) Diaschisis. *Stroke* 17:817-830
- Feeney DM, Gonzales A, Law WA. (1981) Amphetamine restores locomotor function after motor cortex injury in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 24:15-17
- Feeney DM, Gonzalez A, Law WA. (1982) Amphetamine, haloperidol, and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science* 217:855-857
- Feeney DM, Hovda DA. (1983) Amphetamine and apomorphine restore tactile placing after motor cortex injury in the cat. *Psychopharmacology (Berl)* 79:67-71
- Feeney DM, Weisend MP, Kline AE. (1993) Noradrenergic pharmacotherapy, intracerebral infusion and adrenal transplantation promote functional recovery after cortical damage. *J Neural Transplant Plast* 4:199-213
- Feeney DM, Westerberg VS. (1990) Norepinephrine and brain damage: alpha noradrenergic pharmacology alters functional recovery after cortical trauma. *Can J Psychol* 44:233-252



- Feinstein DL. (1998) Suppression of astroglial nitric oxide synthase expression by norepinephrine results from decreased NOS-2 promoter activity. *J Neurochem* 70:1484-1496
- Feinstein DL, Heneka MT, Gavrilyuk V, Dello Russo C, Weinberg G, Galea E. (2002) Noradrenergic regulation of inflammatory gene expression in brain. *Neurochem Int* 41:357-365
- Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F, Pierot L, Burnod Y, Maier MA. (2002) Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 33:1610-1617
- Fiore L, Rampello L. (1989) L-acetylcarnitine attenuates the age-dependent decrease of NMDA-sensitive glutamate receptors in rat hippocampus. *Acta Neurol (Napoli)* 11:346-350
- Floyer-Lea A, Wylezinska M, Kincses T, Matthews PM. (2006) Rapid modulation of GABA concentration in human sensorimotor cortex during motor learning. *J Neurophysiol* 95:1639-1644
- Friel KM, Nudo RJ. (1998) Recovery of motor function after focal cortical injury in primates: compensatory movement patterns used during rehabilitative training. *Somatosens Mot Res* 15:173-189
- Fries W, Danek A, Scheidtmann K, Hamburger C. (1993) Motor recovery following capsular stroke. Role of descending pathways from multiple motor areas. *Brain* 116 ( Pt 2):369-382
- Frost SB, Barbay S, Friel KM, Plautz EJ, Nudo RJ. (2003) Reorganization of remote cortical regions after ischemic brain injury: a potential substrate for stroke recovery. *J Neurophysiol* 89:3205-3214
- Furukawa K, Fu W, Li Y, Witke W, Kwiatkowski DJ, Mattson MP. (1997) The actin-severing protein gelsolin modulates calcium channel and NMDA receptor activities and vulnerability to excitotoxicity in hippocampal neurons. *J Neurosci* 17:8178-8186
- Gharbawie OA, Gonzalez CL, Whishaw IQ. (2005) Skilled reaching impairments from the lateral frontal cortex component of middle cerebral artery stroke: a qualitative and quantitative comparison to focal motor cortex lesions in rats. *Behav Brain Res* 156:125-137
- Gilgun-Sherki Y, Rosenbaum Z, Melamed E, Offen D. (2002) Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state. *Pharmacol Rev* 54:271-284
- Gilmour G, Iversen SD, O'Neill MF, O'Neill MJ, Ward MA, Bannerman DM. (2005) Amphetamine promotes task-dependent recovery following focal cortical ischaemic lesions in the rat. *Behav Brain Res* 165:98-109
- Gladstone DJ, Black SE. (2000) Enhancing recovery after stroke with noradrenergic pharmacotherapy: a new frontier? *Can J Neurol Sci* 27:97-105
- Gladstone DJ, Danells CJ, Armesto A, McIlroy WE, Staines WR, Graham SJ, Herrmann N, Szalai JP, Black SE. (2006) Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke* 37:179-185
- Goldstein LB. (2003) Amphetamines and related drugs in motor recovery after stroke. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 14:S125-134, x
- Gonzales RA, Brown LM, Jones TW, Trent RD, Westbrook SL, Leslie SW. (1991) N-methyl-D-aspartate mediated responses decrease with age in Fischer 344 rat brain. *Neurobiol Aging* 12:219-225

- Gonzalez CL, Kolb B. (2003) A comparison of different models of stroke on behaviour and brain morphology. *Eur J Neurosci* 18:1950-1962
- Grabowski M, Sorensen JC, Mattsson B, Zimmer J, Johansson BB. (1995) Influence of an enriched environment and cortical grafting on functional outcome in brain infarcts of adult rats. *Exp Neurol* 133:96-102
- Green EJ, Greenough WT, Schlumpf BE. (1983) Effects of complex or isolated environments on cortical dendrites of middle-aged rats. *Brain Res* 264:233-240
- Green JB. (2003) Brain reorganization after stroke. *Top Stroke Rehabil* 10:1-20
- Greenough WT, Hwang HM, Gorman C. (1985) Evidence for active synapse formation or altered postsynaptic metabolism in visual cortex of rats reared in complex environments. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82:4549-4552
- Hackel ME, Wolfe GA, Bang SM, Canfield JS. (1992) Changes in hand function in the aging adult as determined by the Jebsen Test of Hand Function. *Phys Ther* 72:373-377
- Hagemann G, Redecker C, Neumann-Haefelin T, Freund HJ, Witte OW. (1998) Increased long-term potentiation in the surround of experimentally induced focal cortical infarction. *Ann Neurol* 44:255-258
- Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. (2002) Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Stroke* 33:1034-1040
- Hansen AJ, Zeuthen T. (1981) Extracellular ion concentrations during spreading depression and ischemia in the rat brain cortex. *Acta Physiol Scand* 113:437-445
- Hassid EI. (1995) Neuropharmacological therapy and motor recovery after stroke. *Mil Med* 160:223-226
- Haug H, Eggers R. (1991) Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging. *Neurobiol Aging* 12:336-338; discussion 352-335
- Heald A, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Miller S. (1993) Longitudinal study of central motor conduction time following stroke. 2. Central motor conduction measured within 72 h after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months. *Brain* 116 ( Pt 6):1371-1385
- Heiss WD, Kessler J, Thiel A, Ghaemi M, Karbe H. (1999) Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Ann Neurol* 45:430-438
- Hernandez TD, Schallert T. (1988) Seizures and recovery from experimental brain damage. *Exp Neurol* 102:318-324
- Herwig U, Brauer K, Connemann B, Spitzer M, Schonfeldt-Lecuona C. (2002) Intracortical excitability is modulated by a norepinephrine-reuptake inhibitor as measured with paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology (Berl)* 164:228-232
- Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP. (1996) Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 75:1765-1778
- Hesselmann V, Zaro Weber O, Wedekind C, Krings T, Schulte O, Kugel H, Krug B, Klug N, Lackner KJ. (2001) Age related signal decrease in functional magnetic resonance imaging during motor stimulation in humans. *Neurosci Lett* 308:141-144

- Heuninckx S, Wenderoth N, Debaere F, Peeters R, Swinnen SP. (2005) Neural basis of aging: the penetration of cognition into action control. *J Neurosci* 25:6787-6796
- Him A, Johnston AR, Yau JL, Seckl J, Dutia MB. (2001) Tonic activity and GABA responsiveness of medial vestibular nucleus neurons in aged rats. *Neuroreport* 12:3965-3968
- Horgan NF, Finn AM. (1997) Motor recovery following stroke: a basis for evaluation. *Disabil Rehabil* 19:64-70
- Hossmann KA. (1994) Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 36:557-565
- Hossmann KA. (1998) Experimental models for the investigation of brain ischemia. *Cardiovasc Res* 39:106-120
- Houx PJ, Jolles J. (1993) Age-related decline of psychomotor speed: effects of age, brain health, sex, and education. *Percept Mot Skills* 76:195-211
- Hovda DA, Fenney DM. (1984) Amphetamine with experience promotes recovery of locomotor function after unilateral frontal cortex injury in the cat. *Brain Res* 298:358-361
- Hurwitz BE, Dietrich WD, McCabe PM, Alonso O, Watson BD, Ginsberg MD, Schneiderman N. (1991) Amphetamine promotes recovery from sensory-motor integration deficit after thrombotic infarction of the primary somatosensory rat cortex. *Stroke* 22:648-654
- Hutchinson S, Kobayashi M, Horkan CM, Pascual-Leone A, Alexander MP, Schlaug G. (2002) Age-related differences in movement representation. *Neuroimage* 17:1720-1728
- Jacobs KM, Donoghue JP. (1991) Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 251:944-947
- Jadavji NM, Kolb B, Metz GA. (2006) Enriched environment improves motor function in intact and unilateral dopamine-depleted rats. *Neuroscience* 140:1127-1138
- Jander S, Schroeter M, D'Urso D, Gillen C, Witte OW, Stoll G. (1998) Focal ischaemia of the rat brain elicits an unusual inflammatory response: early appearance of CD8+ macrophages/microglia. *Eur J Neurosci* 10:680-688
- Jander S, Schroeter M, Peters O, Witte OW, Stoll G. (2001) Cortical spreading depression induces proinflammatory cytokine gene expression in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 21:218-225
- Jebsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, Trotter MJ, Howard LA. (1969) An objective and standardized test of hand function. *Arch Phys Med Rehabil* 50:311-319
- Joffe JM, Rawson RA, Mulick JA. (1973) Control of their environment reduces emotionality in rats. *Science* 180:1383-1384
- Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, Smith SM, Wade DT, Matthews PM. (2002a) Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain* 125:2731-2742
- Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM. (2002b) The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:14518-14523
- Johansson BB. (1996) Functional outcome in rats transferred to an enriched environment 15 days after focal brain ischemia. *Stroke* 27:324-326

- Johansson BB, Belichenko PV. (2002) Neuronal plasticity and dendritic spines: effect of environmental enrichment on intact and postischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 22:89-96
- Johansson BB, Zhao L, Mattsson B. (1999) Environmental influence on gene expression and recovery from cerebral ischemia. *Acta Neurochir Suppl* 73:51-55
- Johnson JL, Minarik PA, Nystrom KV, Bautista C, Gorman MJ. (2006) Poststroke depression incidence and risk factors: an integrative literature review. *J Neurosci Nurs* 38:316-327
- Jones TA, Kleim JA, Greenough WT. (1996) Synaptogenesis and dendritic growth in the cortex opposite unilateral sensorimotor cortex damage in adult rats: a quantitative electron microscopic examination. *Brain Res* 733:142-148
- Jones TA, Schallert T. (1992) Overgrowth and pruning of dendrites in adult rats recovering from neocortical damage. *Brain Res* 581:156-160
- Jones TA, Schallert T. (1994) Use-dependent growth of pyramidal neurons after neocortical damage. *J Neurosci* 14:2140-2152
- Kaplan FS, Nixon JE, Reitz M, Rindfleish L, Tucker J. (1985) Age-related changes in proprioception and sensation of joint position. *Acta Orthop Scand* 56:72-74
- Karni A, Meyer G, Jezard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. (1995) Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377:155-158
- Katsura K, Kristian T, Siesjo BK. (1994) Energy metabolism, ion homeostasis, and cell damage in the brain. *Biochem Soc Trans* 22:991-996
- Kauranen K, Vanharanta H. (1996) Influences of aging, gender, and handedness on motor performance of upper and lower extremities. *Percept Mot Skills* 82:515-525
- Kawamata T, Dietrich WD, Schallert T, Gotts JE, Cocke RR, Benowitz LI, Finklestein SP. (1997) Intracisternal basic fibroblast growth factor enhances functional recovery and up-regulates the expression of a molecular marker of neuronal sprouting following focal cerebral infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:8179-8184
- Kleim JA, Barbay S, Cooper NR, Hogg TM, Reidel CN, Remple MS, Nudo RJ. (2002) Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex. *Neurobiol Learn Mem* 77:63-77
- Kleim JA, Barbay S, Nudo RJ. (1998a) Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning. *J Neurophysiol* 80:3321-3325
- Kleim JA, Hogg TM, VandenBerg PM, Cooper NR, Bruneau R, Remple M. (2004) Cortical synaptogenesis and motor map reorganization occur during late, but not early, phase of motor skill learning. *J Neurosci* 24:628-633
- Kleim JA, Jones TA, Schallert T. (2003) Motor enrichment and the induction of plasticity before or after brain injury. *Neurochem Res* 28:1757-1769
- Kleim JA, Swain RA, Armstrong KA, Napper RM, Jones TA, Greenough WT. (1998b) Selective synaptic plasticity within the cerebellar cortex following complex motor skill learning. *Neurobiol Learn Mem* 69:274-289
- Kluska MM, Witte OW, Bolz J, Redecker C. (2005) Neurogenesis in the adult dentate gyrus after cortical infarcts: effects of infarct location, N-methyl-D-aspartate receptor blockade and anti-inflammatory treatment. *Neuroscience* 135:723-735

- Knieling M, Metz GA, Antonow-Schlorke I, Witte OW. (2007) Enriched Environment Promotes Efficiency of Compensatory Movements after Cerebral Ischemia in Rats *Annals of Neurology*, submitted
- Kocher M. (1990) Metabolic and hemodynamic activation of postischemic rat brain by cortical spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab* 10:564-571
- Kolb B. (1999) Synaptic plasticity and the organization of behaviour after early and late brain injury. *Can J Exp Psychol* 53:62-76
- Kolb B. (2003) Overview of cortical plasticity and recovery from brain injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 14:S7-25, viii
- Kolb B, Forgie M, Gibb R, Gorny G, Rowntree S. (1998) Age, experience and the changing brain. *Neurosci Biobehav Rev* 22:143-159
- Kolb B, Gibb R. (1991) Environmental enrichment and cortical injury: behavioral and anatomical consequences of frontal cortex lesions. *Cereb Cortex* 1:189-198
- Kolb B, Metz GA. (2003) *Animal models of brain plasticity and behavioral change*: Grafman J. Robertson IH
- Komiskey HL, Raemont LM, Mundinger KL. (1988) Aging: modulation of GABAA binding sites by ethanol and diazepam. *Brain Res* 458:37-44
- Kopp B, Kunkel A, Muhlneckel W, Villringer K, Taub E, Flor H. (1999) Plasticity in the motor system related to therapy-induced improvement of movement after stroke. *Neuroreport* 10:807-810
- Kozlowski DA, James DC, Schallert T. (1996) Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. *J Neurosci* 16:4776-4786
- Kozlowski DA, Nahed BV, Hovda DA, Lee SM. (2004) Paradoxical effects of cortical impact injury on environmentally enriched rats. *J Neurotrauma* 21:513-519
- Krakauer JW. (2004) Functional imaging of motor recovery after stroke: remaining challenges. *Curr Neurol Neurosci Rep* 4:42-46
- Kubova H, Mares P, Suchomelova L, Brozek G, Druga R, Pitkanen A. (2004) Status epilepticus in immature rats leads to behavioural and cognitive impairment and epileptogenesis. *Eur J Neurosci* 19:3255-3265
- Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. (2003) Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 34:2181-2186
- Lagreze HL, Levine RL, Pedula KL, Nickles RJ, Sunderland JS, Rowe BR. (1987) Contralateral flow reduction in unilateral stroke: evidence for transhemispheric diaschisis. *Stroke* 18:882-886
- Lee RG, van Donkelaar P. (1995) Mechanisms underlying functional recovery following stroke. *Can J Neurol Sci* 22:257-263
- Levy CE, Nichols DS, Schmalbrock PM, Keller P, Chakeres DW. (2001) Functional MRI evidence of cortical reorganization in upper-limb stroke hemiplegia treated with constraint-induced movement therapy. *Am J Phys Med Rehabil* 80:4-12
- Lexell J. (1995) Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50 Spec No:11-16

- Lexell J. (1997) Evidence for nervous system degeneration with advancing age. *J Nutr* 127:1011S-1013S
- Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, Miltner WH, Taub E, Weiller C. (2000a) Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 31:1210-1216
- Liepert J, Classen J, Cohen LG, Hallett M. (1998) Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 118:421-426
- Liepert J, Storch P, Fritsch A, Weiller C. (2000b) Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin Neurophysiol* 111:671-676
- Luft AR, Buitrago MM, Ringer T, Dichgans J, Schulz JB. (2004) Motor skill learning depends on protein synthesis in motor cortex after training. *J Neurosci* 24:6515-6520
- Lum PS, Burgar CG, Shor PC, Majmundar M, Van der Loos M. (2002) Robot-assisted movement training compared with conventional therapy techniques for the rehabilitation of upper-limb motor function after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 83:952-959
- Maier MA, Armand J, Kirkwood PA, Yang HW, Davis JN, Lemon RN. (2002) Differences in the corticospinal projection from primary motor cortex and supplementary motor area to macaque upper limb motoneurons: an anatomical and electrophysiological study. *Cereb Cortex* 12:281-296
- Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL. (2000) Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 31:656-661
- Mattay VS, Fera F, Tessitore A, Hariri AR, Das S, Callicott JH, Weinberger DR. (2002) Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology* 58:630-635
- Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJ, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ. (2003a) Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review of the literature. *Clin Rehabil* 17:119-129
- Meijer R, Ihnenfeldt DS, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ. (2003b) Prognostic factors in the subacute phase after stroke for the future residence after six months to one year. A systematic review of the literature. *Clin Rehabil* 17:512-520
- Meisel RL. (1982) Effects of postweaning rearing condition on recovery of copulatory behavior from lesions of the medial preoptic area in rats. *Dev Psychobiol* 15:331-338
- Metz GA, Antonow-Schlorke I, Witte OW. (2005) Motor improvements after focal cortical ischemia in adult rats are mediated by compensatory mechanisms. *Behav Brain Res* 162:71-82
- Metz GA, Whishaw IQ. (2000) Skilled reaching an action pattern: stability in rat (*Rattus norvegicus*) grasping movements as a function of changing food pellet size. *Behav Brain Res* 116:111-122
- Michaelson SM, Jacobs S, Roby-Brami A, Levin MF. (2004) Compensation for distal impairments of grasping in adults with hemiparesis. *Exp Brain Res* 157:162-173
- Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E. (1999) Effects of constraint-induced movement therapy on patients with chronic motor deficits after stroke: a replication. *Stroke* 30:586-592
- Möller HJ, Laux G, Kampfhammer HP. (2002) *Psychiatrie & Psychotherapie*: Springer

- Montoya CP, Campbell-Hope LJ, Pemberton KD, Dunnett SB. (1991) The "staircase test": a measure of independent forelimb reaching and grasping abilities in rats. *J Neurosci Methods* 36:219-228
- Moser MB, Trommald M, Andersen P. (1994) An increase in dendritic spine density on hippocampal CA1 pyramidal cells following spatial learning in adult rats suggests the formation of new synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:12673-12675
- Moser MB, Trommald M, Egeland T, Andersen P. (1997) Spatial training in a complex environment and isolation alter the spine distribution differently in rat CA1 pyramidal cells. *J Comp Neurol* 380:373-381
- Napieralski JA, Butler AK, Chesselet MF. (1996) Anatomical and functional evidence for lesion-specific sprouting of corticostriatal input in the adult rat. *J Comp Neurol* 373:484-497
- Nedergaard M. (1996) Spreading depression as a contributor to ischemic brain damage. *Adv Neurol* 71:75-83; discussion 83-74
- Nedergaard M, Vorstrup S, Astrup J. (1986) Cell density in the border zone around old small human brain infarcts. *Stroke* 17:1129-1137
- Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, Muller S, Diener HC. (2001) Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. *Neuroimage* 13:1146-1154
- Netz J, Lammers T, Homberg V. (1997) Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. *Brain* 120 ( Pt 9):1579-1586
- Neumann-Haefelin T, Bosse F, Redecker C, Muller HW, Witte OW. (1999) Upregulation of GABAA-receptor alpha1- and alpha2-subunit mRNAs following ischemic cortical lesions in rats. *Brain Res* 816:234-237
- Neumann-Haefelin T, Staiger JF, Redecker C, Zilles K, Fritschy JM, Mohler H, Witte OW. (1998) Immunohistochemical evidence for dysregulation of the GABAergic system ipsilateral to photochemical induced cortical infarcts in rats. *Society for Neuroscience Abstract* 871-879
- Nudo RJ. (1999) Recovery after damage to motor cortical areas. *Curr Opin Neurobiol* 9:740-747
- Nudo RJ. (2003a) Adaptive plasticity in motor cortex: implications for rehabilitation after brain injury. *J Rehabil Med*:7-10
- Nudo RJ. (2003b) Functional and structural plasticity in motor cortex: implications for stroke recovery. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 14:S57-76
- Nudo RJ. (2007) Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. *Stroke* 38:840-845
- Nudo RJ, Larson D, Plautz EJ, Friel KM, Barbay S, Frost SB. (2003) A squirrel monkey model of poststroke motor recovery. *Ilar J* 44:161-174
- Nudo RJ, Milliken GW. (1996) Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J Neurophysiol* 75:2144-2149
- Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. (1996a) Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 16:785-807
- Nudo RJ, Plautz EJ, Frost SB. (2001) Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle Nerve* 24:1000-1019

- Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. (1996b) Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 272:1791-1794
- Ohlsson AL, Johansson BB. (1995) Environment influences functional outcome of cerebral infarction in rats. *Stroke* 26:644-649
- Olsen TS. (1990) Arm and leg paresis as outcome predictors in stroke rehabilitation. *Stroke* 21:247-251
- Osborne KA, Shigeno T, Balarsky AM, Ford I, McCulloch J, Teasdale GM, Graham DI. (1987) Quantitative assessment of early brain damage in a rat model of focal cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:402-410
- Ossowska K, Wolfarth S, Schulze G, Wardas J, Pietraszek M, Lorenc-Koci E, Smialowska M, Coper H. (2001) Decline in motor functions in aging is related to the loss of NMDA receptors. *Brain Res* 907:71-83
- Ostwald SK, Snowdon DA, Rysavy DM, Keenan NL, Kane RL. (1989) Manual dexterity as a correlate of dependency in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 37:963-969
- Pantano P, Formisano R, Ricci M, Di Piero V, Sabatini U, Di Pofi B, Rossi R, Bozzao L, Lenzi GL. (1996) Motor recovery after stroke. Morphological and functional brain alterations. *Brain* 119 ( Pt 6):1849-1857
- Pariente J, Loubinoux I, Carel C, Albucher JF, Leger A, Manelfe C, Rascol O, Chollet F. (2001) Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol* 50:718-729
- Pennisi G, Rapisarda G, Bella R, Calabrese V, Maertens De Noordhout A, Delwaide PJ. (1999) Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients: prognostic value for hand motor recovery. *Stroke* 30:2666-2670
- Pham TM, Winblad B, Granholm AC, Mohammed AH. (2002) Environmental influences on brain neurotrophins in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 73:167-175
- Pineiro R, Pendlebury S, Johansen-Berg H, Matthews PM. (2001) Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: evidence of local adaptive reorganization? *Stroke* 32:1134-1139
- Platz T, Kim IH, Engel U, Pinkowski C, Eickhof C, Kutzner M. (2005) Amphetamine fails to facilitate motor performance and to enhance motor recovery among stroke patients with mild arm paresis: interim analysis and termination of a double blind, randomised, placebo-controlled trial. *Restor Neurol Neurosci* 23:271-280
- Plautz EJ, Barbay S, Frost SB, Friel KM, Dancause N, Zoubina EV, Stowe AM, Quaney BM, Nudo RJ. (2003) Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates. *Neurol Res* 25:801-810
- Plewnia C, Hoppe J, Hiemke C, Bartels M, Cohen LG, Gerloff C. (2002) Enhancement of human cortico-motoneuronal excitability by the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine. *Neurosci Lett* 330:231-234
- Potvin AR, Syndulko K, Tourtellotte WW, Lemmon JA, Potvin JH. (1980) Human neurologic function and the aging process. *J Am Geriatr Soc* 28:1-9
- Price CJ, Friston KJ. (1999) Scanning patients with tasks they can perform. *Hum Brain Mapp* 8:102-108
- Puurunen K, Sivenius J. (2002) Influence of enriched environment on spatial learning following cerebral insult. *Rev Neurosci* 13:347-364



- Qu M, Buchkremer-Ratzmann I, Schiene K, Schroeter M, Witte OW, Zilles K. (1998) Bihemispheric reduction of GABAA receptor binding following focal cortical photothrombotic lesions in the rat brain. *Brain Res* 813:374-380
- Que M, Witte OW, Neumann-Haefelin T, Schiene K, Schroeter M, Zilles K. (1999) Changes in GABA(A) and GABA(B) receptor binding following cortical photothrombosis: a quantitative receptor autoradiographic study. *Neuroscience* 93:1233-1240
- Rampon C, Tang YP, Goodhouse J, Shimizu E, Kyn M, Tsien JZ. (2000) Enrichment induces structural changes and recovery from nonspatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice. *Nat Neurosci* 3:238-244
- Redecker C, Luhmann HJ, Hagemann G, Fritschy JM, Witte OW. (2000) Differential downregulation of GABAA receptor subunits in widespread brain regions in the freeze-lesion model of focal cortical malformations. *J Neurosci* 20:5045-5053
- Redecker C, Lutzenburg M, Gressens P, Evrard P, Witte OW, Hagemann G. (1998) Excitability changes and glucose metabolism in experimentally induced focal cortical dysplasias. *Cereb Cortex* 8:623-634
- Redecker C, Wang W, Fritschy JM, Witte OW. (2002) Widespread and long-lasting alterations in GABA(A)-receptor subtypes after focal cortical infarcts in rats: mediation by NMDA-dependent processes. *J Cereb Blood Flow Metab* 22:1463-1475
- Reding M, Solomon B, Borucki SJ. (1995) Effects of dextroamphetamine on motor recovery after stroke. *Neurology Abstract*
- Reinecke S, Dinse HR, Reinke H, Witte OW. (2003) Induction of bilateral plasticity in sensory cortical maps by small unilateral cortical infarcts in rats. *Eur J Neurosci* 17:623-627
- Reinecke S, Lutzenburg M, Hagemann G, Bruehl C, Neumann-Haefelin T, Witte OW. (1999) Electrophysiological transcortical diaschisis after middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats. *Neurosci Lett* 261:85-88
- Reinecke S, Shanina E, Schallert T, Witte OW. (2001) Influence of sequential photothrombotic cortical lesions on forelimb-use in rats. *Society for Neuroscience Abstract* 761.8
- Remple MS, Bruneau RM, VandenBerg PM, Goertzen C, Kleim JA. (2001) Sensitivity of cortical movement representations to motor experience: evidence that skill learning but not strength training induces cortical reorganization. *Behav Brain Res* 123:133-141
- Risedal A, Mattsson B, Dahlqvist P, Nordborg C, Olsson T, Johansson BB. (2002) Environmental influences on functional outcome after a cortical infarct in the rat. *Brain Res Bull* 58:315-321
- Risedal A, Zeng J, Johansson BB. (1999) Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 19:997-1003
- Roby-Brami A, Feydy A, Combeaud M, Biryukova EV, Bussel B, Levin MF. (2003) Motor compensation and recovery for reaching in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 107:369-381
- Rossini PM, Calautti C, Pauri F, Baron JC. (2003) Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *Lancet Neurol* 2:493-502
- Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, Lupoi D, Cassetta E, Pasqualetti P. (2001) Interhemispheric differences of sensory hand areas after monohemispheric stroke: MEG/MRI integrative study. *Neuroimage* 14:474-485

- Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, Lupoi D, Cassetta E, Pasqualetti P, Romani GL, Orlacchio A. (1998) On the reorganization of sensory hand areas after mono-hemispheric lesion: a functional (MEG)/anatomical (MRI) integrative study. *Brain Res* 782:153-166
- Rouiller EM, Moret V, Tanne J, Boussaoud D. (1996) Evidence for direct connections between the hand region of the supplementary motor area and cervical motoneurons in the macaque monkey. *Eur J Neurosci* 8:1055-1059
- Rouiller EM, Olivier E. (2004) Functional recovery after lesions of the primary motor cortex. *Prog Brain Res* 143:467-475
- Ruano D, Araujo F, Bentareha R, Vitorica J. (1996) Age-related modifications on the GABAA receptor binding properties from Wistar rat prefrontal cortex. *Brain Res* 738:103-108
- Ruano D, Araujo F, Revilla E, Vela J, Bergis O, Vitorica J. (2000) GABAA and alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate receptors are differentially affected by aging in the rat hippocampus. *J Biol Chem* 275:19585-19593
- Sackin H. (1995) Mechanosensitive channels. *Annu Rev Physiol* 57:333-353
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301:805-809
- Sawle GV, Colebatch JG, Shah A, Brooks DJ, Marsden CD, Frackowiak RS. (1990) Striatal function in normal aging: implications for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 28:799-804
- Schaechter JD. (2004) Motor rehabilitation and brain plasticity after hemiparetic stroke. *Prog Neurobiol* 73:61-72
- Schallert T, Fleming SM, Leasure JL, Tillerson JL, Bland ST. (2000a) CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, parkinsonism and spinal cord injury. *Neuropharmacology* 39:777-787
- Schallert T, Kozlowski DA, Humm JL, Cocke RR. (1997) Use-dependent structural events in recovery of function. *Adv Neurol* 73:229-238
- Schallert T, Leasure JL, Kolb B. (2000b) Experience-associated structural events, subependymal cellular proliferative activity, and functional recovery after injury to the central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:1513-1528
- Scheidtmann K, Fries W, Muller F, Koenig E. (2001) Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet* 358:787-790
- Schiene K, Bruehl C, Zilles K, Qu M, Hagemann G, Kraemer M, Witte OW. (1996) Neuronal hyperexcitability and reduction of GABAA-receptor expression in the surround of cerebral photothrombosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 16:906-914
- Schiene K, Staiger JF, Bruehl C, Witte OW. (1999) Enlargement of cortical vibrissa representation in the surround of an ischemic cortical lesion. *J Neurol Sci* 162:6-13
- Schmanke TD, Avery RA, Barth TM. (1996) The effects of amphetamine on recovery of function after cortical damage in the rat depend on the behavioral requirements of the task. *J Neurotrauma* 13:293-307
- Schroeter M, Jander S, Witte OW, Stoll G. (1999) Heterogeneity of the microglial response in photochemically induced focal ischemia of the rat cerebral cortex. *Neuroscience* 89:1367-1377

- Seil FJ. (1997) Recovery and repair issues after stroke from the scientific perspective. *Curr Opin Neurol* 10:49-51
- Seitz RJ, Butefisch CM, Kleiser R, Homberg V. (2004) Reorganisation of cerebral circuits in human ischemic brain disease. *Restor Neurol Neurosci* 22:207-229
- Seitz RJ, Huang Y, Knorr U, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ. (1995) Large-scale plasticity of the human motor cortex. *Neuroreport* 6:742-744
- Shanina EV, Redecker C, Reinecke S, Schallert T, Witte OW. (2005) Long-term effects of sequential cortical infarcts on scar size, brain volume and cognitive function. *Behav Brain Res* 158:69-77
- Shanina EV, Schallert T, Witte OW, Redecker C. (2006) Behavioral recovery from unilateral photothrombotic infarcts of the forelimb sensorimotor cortex in rats: role of the contralateral cortex. *Neuroscience* 139:1495-1506
- Shimoyama I, Ninchoji T, Uemura K. (1990) The finger-tapping test. A quantitative analysis. *Arch Neurol* 47:681-684
- Siman R, Noszek JC. (1988) Excitatory amino acids activate calpain I and induce structural protein breakdown in vivo. *Neuron* 1:279-287
- Small SL. (1994) Pharmacotherapy of aphasia. A critical review. *Stroke* 25:1282-1289
- Small SL, Hlustik P, Noll DC, Genovese C, Solodkin A. (2002) Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain* 125:1544-1557
- Smith CD, Umberger GH, Manning EL, Slevin JT, Wekstein DR, Schmitt FA, Markesbery WR, Zhang Z, Gerhardt GA, Kryscio RJ, Gash DM. (1999) Critical decline in fine motor hand movements in human aging. *Neurology* 53:1458-1461
- Sonde L, Nordstrom M, Nilsson CG, Lökk J, Viitanen M. (2001) A double-blind placebo-controlled study of the effects of amphetamine and physiotherapy after stroke. *Cerebrovasc Dis* 12:253-257
- Stein DG. (1998) *Brain injury and theories of recovery*. New York: FUTURA
- Steinberg BA, Augustine JR. (1997) Behavioral, anatomical, and physiological aspects of recovery of motor function following stroke. *Brain Res Brain Res Rev* 25:125-132
- Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE. (1995) Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats. *Stroke* 26:2135-2144
- Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW, 3rd, Fleming WC, Nepomuceno CS, Connell JS, Crago JE. (1993) Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 74:347-354
- Teasell R, Bitensky J, Foley N, Bayona NA. (2005) Training and stimulation in post stroke recovery brain reorganization. *Top Stroke Rehabil* 12:37-45
- Tekes A, Mohamed MA, Browner NM, Calhoun VD, Yousem DM. (2005) Effect of age on visuomotor functional MR imaging. *Acad Radiol* 12:739-745
- Tharwani HM, Yerramsetty P, Mannelli P, Patkar A, Masand P. (2007) Recent advances in poststroke depression. *Curr Psychiatry Rep* 9:225-231
- Traystman RJ. (2003) Animal models of focal and global cerebral ischemia. *Ilar J* 44:85-95

- Treig T, Werner C, Sachse M, Hesse S. (2003) No benefit from D-amphetamine when added to physiotherapy after stroke: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Rehabil* 17:590-599
- Turgeon SM, Albin RL. (1994) GABAB binding sites in early adult and aging rat brain. *Neurobiol Aging* 15:705-711
- van der Lee JH, Wagenaar RC, Lankhorst GJ, Vogelaar TW, Deville WL, Bouter LM. (1999) Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: results from a single-blind randomized clinical trial. *Stroke* 30:2369-2375
- van Lookeren Campagne M, Gill R. (1996) Ultrastructural morphological changes are not characteristic of apoptotic cell death following focal cerebral ischaemia in the rat. *Neurosci Lett* 213:111-114
- van Praag H, Kempermann G, Gage FH. (2000) Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci* 1:191-198
- Vela J, Gutierrez A, Vitorica J, Ruano D. (2003) Rat hippocampal GABAergic molecular markers are differentially affected by ageing. *J Neurochem* 85:368-377
- Walker-Batson D. (2000) Use of pharmacotherapy in the treatment of aphasia. *Brain Lang* 71:252-254
- Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, Unwin H, Greenlee R. (1995) Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke* 26:2254-2259
- Wall PD. (1980) *Mechanisms of plasticity of connections following damage in adult mammalian nervous system.*
- Wall PD, Egger MD. (1971) Formation of new connexions in adult rat brains after partial deafferentation. *Nature* 232:542-545
- Wang H, Wang X, Scheich H. (1996) LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport* 7:521-525
- Ward NS. (2005) Neural plasticity and recovery of function. *Prog Brain Res* 150:527-535
- Ward NS. (2006) Compensatory mechanisms in the aging motor system. *Ageing Res Rev* 5:239-254
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. (2003a) Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 126:2476-2496
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. (2003b) Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 126:1430-1448
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. (2004) The influence of time after stroke on brain activations during a motor task. *Ann Neurol* 55:829-834
- Wardas J, Pietraszek M, Schulze G, Ossowska K, Wolfarth S. (1997) Age-related changes in glutamate receptors: an autoradiographic analysis. *Pol J Pharmacol* 49:401-410
- Watson BD, Dietrich WD, Busto R, Wachtel MS, Ginsberg MD. (1985) Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann Neurol* 17:497-504
- Whishaw IQ. (1992) Lateralization and reaching skill related: results and implications from a large sample of Long-Evans rats. *Behav Brain Res* 52:45-48

- Whishaw IQ. (2000) Loss of the innate cortical engram for action patterns used in skilled reaching and the development of behavioral compensation following motor cortex lesions in the rat. *Neuropharmacology* 39:788-805
- Whishaw IQ, Coles BL. (1996) Varieties of paw and digit movement during spontaneous food handling in rats: postures, bimanual coordination, preferences, and the effect of forelimb cortex lesions. *Behav Brain Res* 77:135-148
- Whishaw IQ, O'Connor WT, Dunnett SB. (1986a) The contributions of motor cortex, nigrostriatal dopamine and caudate-putamen to skilled forelimb use in the rat. *Brain* 109 ( Pt 5):805-843
- Whishaw IQ, Pellis SM, Gorny BP, Pellis VC. (1991) The impairments in reaching and the movements of compensation in rats with motor cortex lesions: an endpoint, videorecording, and movement notation analysis. *Behav Brain Res* 42:77-91
- Whishaw IQ, Sutherland RJ, Kolb B, Becker JB. (1986b) Effects of neonatal forebrain noradrenaline depletion on recovery from brain damage: performance on a spatial navigation task as a function of age of surgery and postsurgical housing. *Behav Neural Biol* 46:285-307
- Whitall J, McCombe Waller S, Silver KH, Macko RF. (2000) Repetitive bilateral arm training with rhythmic auditory cueing improves motor function in chronic hemiparetic stroke. *Stroke* 31:2390-2395
- Will B, Galani R, Kelche C, Rosenzweig MR. (2004) Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990-2002). *Prog Neurobiol* 72:167-182
- Will B, Kelche C. (1992) Environmental approaches to recovery of function from brain damage: a review of animal studies (1981 to 1991). *Adv Exp Med Biol* 325:79-103
- Winblad B, Hardy J, Backman L, Nilsson LG. (1985) Memory function and brain biochemistry in normal aging and in senile dementia. *Ann N Y Acad Sci* 444:255-268
- Windle V, Corbett D. (2005) Fluoxetine and recovery of motor function after focal ischemia in rats. *Brain Res* 1044:25-32
- Witte OW, Bidmon HJ, Schiene K, Redecker C, Hagemann G. (2000) Functional differentiation of multiple perilesional zones after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:1149-1165
- Witte OW, Stoll G. (1997) Delayed and remote effects of focal cortical infarctions: secondary damage and reactive plasticity. *Adv Neurol* 73:207-227
- Wu T, Hallett M. (2005) The influence of normal human ageing on automatic movements. *J Physiol* 562:605-615
- Young D, Lawlor PA, Leone P, Dragunow M, During MJ. (1999) Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective. *Nat Med* 5:448-453
- Zhao CS, Hartikainen S, Schallert T, Sivenius J, Jolkkonen J. (2007) CNS-active drugs in aging population at high risk of cerebrovascular events: Evidence from preclinical and clinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*
- Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. (1996) The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 109:127-135

## **Abkürzungsverzeichnis**

6-OHDA	- 6-Hydroxydopamin
CMA	- cingulär motorische Area
CSDs	- cortical spreading depressions
EE	- Enriched Environment
EEC	- Enriched Environment + Cipramil
EEI	- Enriched Environment + Indometazin
EER	- Enriched Environment + Reboxetin
fMRT	- funktionelle Magnetresonanztomographie
i.p.	- Intraperitoneal
KG	- Körpergewicht
LTP	- Langzeitpotenzierung
M1	- primärer motorischer Kortex
MRI	- magnetic resonance imaging
MCAO	- Okklusion der mittleren Gehirnarterie
PET	- Positronenemissionstomographie
rtPA	- recombinant tissue plasminogen activator
S	- Standard
SE	- Standard Environment
SI	- Standard + Indometazin
SR	- Standard + Reboxetin
SMA	- supplementär motorischen Area
TMS	- Transkranielle Magnetstimulation
WHO	- Welt-Gesundheits-Organisation

## **Publikationsliste**

### **Wissenschaftliche Originalarbeiten**

1. Enriched Environment Promotes Efficiency of Compensatory Movements after Cerebral Ischemia in Rats

M. Knieling<sup>1</sup>, G.A.Metz<sup>1,2</sup>, I. Antonow-Schlorke<sup>1</sup>, O.W. Witte<sup>1</sup>;

<sup>1</sup>Neurological Hospital, University of Jena, Jena Germany;

<sup>2</sup>Canadian Centre for Behavioral Neuroscience, University of Lethbridge, Lethbridge, AB, Canada

(In Vorbereitung, 12/2007)

### **Poster**

1. How likely is Recovery after Stroke: Implications from Descriptive Movement Analysis after Focal Cerebral Ischemia in Adult Rats

G.A.Metz<sup>1,2</sup>; M. Knieling<sup>1</sup>, O.W. Witte<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Neurological Hospital, University of Jena, Jena Germany;

<sup>2</sup>Canadian Centre for Behavioral Neuroscience, University of Lethbridge, Lethbridge, AB, Canada

(The Neurosciences from Basic research to Therapy, Norbert Elsner and Herbert Zimmermann (Editor), Proceedings of the 29<sup>th</sup> Göttingen Neurobiology Conference and The 5<sup>th</sup> Meeting of the German Neuroscience Society 2003, Poster number 964, Page 967)

2. Dissociation of the Effects of Lesion Size and Lesion Type on Motor Recovery and Compensation in Rat Models of Ischemic Stroke

M. Knieling<sup>1</sup>, O.W. Witte<sup>1</sup>, G.A.Metz<sup>1,2</sup>;

<sup>1</sup>Neurological Hospital, University of Jena, Jena Germany;

<sup>2</sup>Canadian Centre for Behavioral Neuroscience, University of Lethbridge, Lethbridge, AB, Canada

(Society of Neuroscience 11/2003, New Orleans, Louisiana, Neuroscience 2003 Abstract Viewer and Itinerary Planer, <http://web.sfn.org/>, Poster number 276.2)

3. Remodelling of the Damaged Brain by Fetal Transplants? – Implications from Studies in a Rat Model of Parkinson's Disease

A. Klein<sup>1</sup>, G. A. Metz<sup>2</sup>, J. Wessolleck<sup>1</sup>, A. Papazoglou<sup>1</sup>, M. Knieling<sup>3</sup> and G. Nikkah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lab of Molecular Neurosurgery. Dept. of Stereotactical Neurosurgery, University Hospital Freiburg – Neurocenter, 79106 Freiburg, Germany

<sup>2</sup>Canadian Centre for Behavioral Neuroscience, University of lethbridge, Lethbridge, AB, Canada

<sup>3</sup>Neurological Hospital, University of Jena, Jena, Germany

(Society of Neuroscience 11/2003, New Orleans, Louisiana, Neuroscience 2003 Abstract Viewer and Itinerary Planer, <http://web.sfn.org/>, Poster number 788.6)

4. Skilled limb movement tasks following dopaminergic grafts  
in hemiparkinsonian rats: A matter of restoration or compensation?

*Klein A<sup>1</sup>, Metz GA<sup>2</sup>, Wessolleck J<sup>1</sup>, Papazoglou A<sup>1</sup>, Knieling M<sup>3</sup>, Nikkhah G<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Lab of Molecular Neurosurgery. Dept. of Stereotactical Neurosurgery, University Hospital Freiburg – Neurocenter, 79106 Freiburg, Germany

<sup>2</sup>Canadian Centre for Behavioral Neuroscience, University of Lethbridge, Lethbridge, AB, Canada

<sup>3</sup>Neurological Hospital, University of Jena, Jena, Germany

(NEKTAR AGM 2003, Amsterdam, <http://www.neurofederatie.nl/nectar2003/flyer.pdf>)

## **Vorträge**

Animal models of human neurological disease - Assessment of motor functions in skilled reaching tasks (Organisationskomitee und Kursleiter des Workshops: Sensorimotor Testing of Rats and Mice an Educational Course, 22-24 Juli 2004)



## **Danksagung**

Mein Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. O. W. Witte für die Überlassung der interessanten Aufgabe, für die Optimierung meines Arbeitsplatzes, für ermutigende und hilfreiche Diskussionen und für die freundliche Übernahme des Erstgutachtens.

Herrn Prof. M. S. Fischer danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Frau Prof. G. A. Metz bin ich dankbar für die Einführung in die Methodik, viele wissenschaftliche Anregungen und die freundliche Übernahme des Drittgutachtens.

Herrn Dr. Peter Storch und Frau Ina Ingrisch danke ich für die zuverlässige und angenehme Zusammenarbeit während der Durchführung der Versuchsserien.

Frau Svetlana Tausch gilt mein Dank für die Unterstützung beim der Durchführung der Operationen.

Frau Dipl.- Bio. Iwa Antonow danke ich für die Unterstützung bei der Auswertung der histologischen Daten und für ihre Ausdauer beim Lesen der Korrektur.

Bei allen nicht namentlich genannten Mitarbeitern in der Arbeitsgruppe „Experimentelle Neurologie“ bedanke ich mich für das stets freundliche Arbeitsklima.

Vor allem danke ich meinen Eltern, meinem Bruder und meinen Großeltern für jede Art von Unterstützung.

Vielen Dank meinen Freunden, die mich immer wieder ermutigt haben, vor allem durch die Frage: Wann bist du denn nun endlich Doktor?

## Lebenslauf

Name: Marcel Knieling  
Geburtsdatum: 02.07.1977  
Geburtsort: Suhl

## Schulbildung:

09/84 – 06/88 Grundschole in Dorndorf/Rhön, Thüringen  
09/88 – 06/90 Polytechnische Oberschole in Dorndorf/Rhön, Thüringen  
09/90 – 06/96 Gymnasium in Vacha, Thüringen, Abitur

## Zivildienst:

07/96 – 08/97 Zivildienstleistender am Kreis-Krankenhaus Bad Hersfeld

## Hochschulausbildung:

10/1997 – 01/2004 Studium der Biologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Schwerpunkte: Neurobiologie, Sinnesphysiologie, Anthropologie, Ökologie  
  
04/2003 – 01/2004 Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe „Experimentelle Neurologie“, Hans-Berger-Klinik für Neurologie unter Leitung von Prof. Dr. O.W. Witte  
Thema: Funktionelle Erholung und Kompensation nach Ischämie im sensorimotorischen Kortex der Ratte – Einfluß von Läsionstyp und Läsionsgröße

## Kongressteilnahme:

11/2003 Teilnahme am Kongreß der Society for Neuroscience in New Orleans, mit eigenem Poster:  
  
Dissociation of the Effects of Lesion Size and Lesion Type on Motor Recovery and Compensation in Rat Models of Ischemic Stroke  
M. Knieling<sup>1</sup>, O.W. Witte<sup>1</sup>, G.A. Metz<sup>1,2</sup>;  
<sup>1</sup>Neurological Hospital, University of Jena, Jena Germany;  
<sup>2</sup>Canadian Centre for Behavioral Neuroscience, University of Lethbridge, Lethbridge, AB, Canada  
  
11/2004 Teilnahme am Kongreß der Society for Neuroscience in New Orleans, mit eigenem Poster  
Influence of Reboxetine on Motor Function Recovery after Focal Cortical Brain Infarction  
P. Storch<sup>1</sup>; M. Knieling<sup>1</sup>; G.A. Metz<sup>1,2</sup>; O.W. Witte<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Dept. of Neurology, Friedrich-Schiller-University, Jena, Germany;  
<sup>2</sup> Canadian Centre for Behavioural Neuroscience, University of Lethbridge, Lethbridge, Alberta, T1K 3M4 Canada

**Promotionzeit:**

03/2004 – 01/2008

Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe  
„Experimentelle Neurologie“, Hans-Berger-Klinik für  
Neurologie unter Leitung von Prof. Dr. O.W. Witte

**Mitglied in  
Fachgesellschaften:**

Neurowissenschaftliche Gesellschaft (NWG)

**Fortbildung:**

7/2002

Teilnahme am Workshop: Sensorimotor Testing of Rats  
and Mice an Educational Course, Jena

6/2004

Organisationskomitee und Kursleiter des Workshops:  
Sensorimotor Testing of Rats and Mice an Educational  
Course, Jena

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den